

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



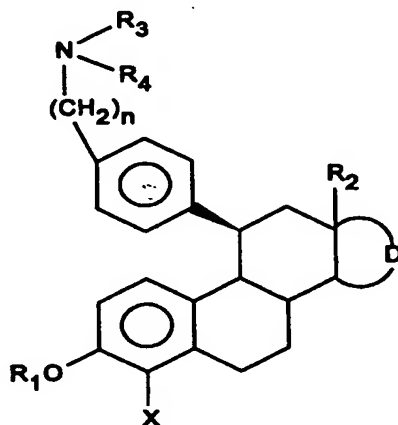
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07J 41/00, A61K 31/565, C07J 43/00, A61K 31/58, C07J 31/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/25725 (43) Date de publication internationale: 27 mai 1999 (27.05.99)
---	-----------	--

<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02437</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 novembre 1998 (16.11.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/14357 17 novembre 1997 (17.11.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): NIQUE, François [FR/FR]; 1 bis, rue du Bac, F-94170 Le Perreux sur Marne (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
--	---

(54) Title: NOVEL 19-NOR STEROIDS SUBSTITUTED IN POSITION 11 β , PREPARATION METHOD AND INTERMEDIATES, APPLICATION AS MEDICINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX 19-NOR STÉROÏDES SUBSTITUÉS EN POSITION 11 β , PROCÉDE ET INTERMÉDIAIRES DE PRÉPARATION, APPLICATION COMME MÉDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT



(I)

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: X is a halogen atom; D represents the radical of a pentagonal or hexagonal cycle optionally substituted and optionally unsaturated; R₁, R₂, R₃, R₄, X and n are as defined in the description. The invention also concerns the preparation method and intermediate, their application as medicine and the pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle X est un atome d'halogène, D représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, R₁, R₂, R₃, R₄, X et n sont tels que définis dans la description, leur procédé et intermédiaire de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux 19-nor stéroïdes substitués en position 11 β , procédé et intermédiaires de préparation, application comme médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant

La présente invention concerne des composés 19-nor
5 stéroïdes, substitués en position 11 β , leurs procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

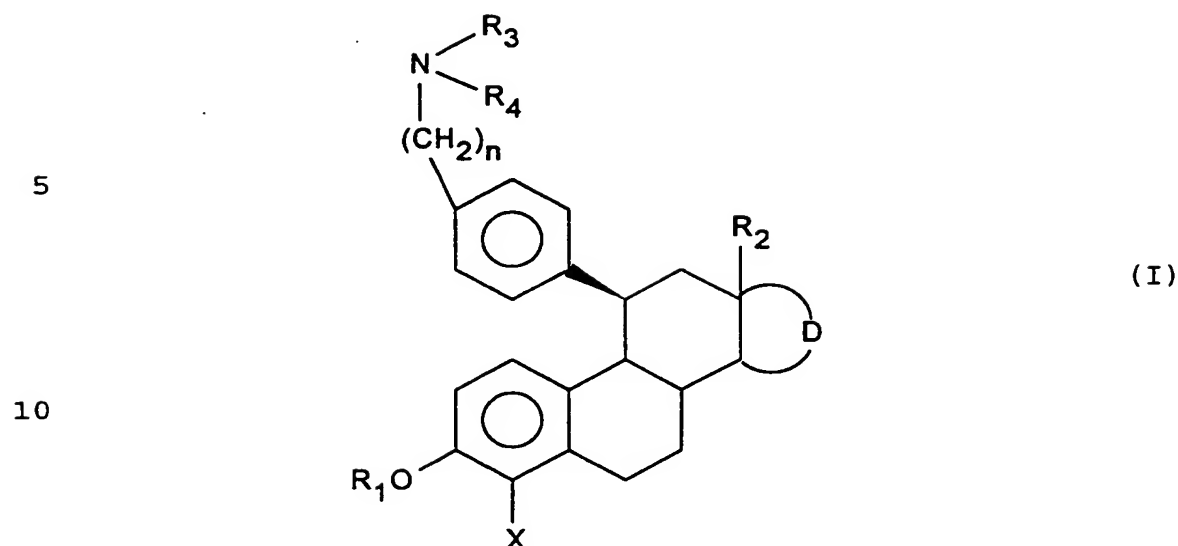
L'ostéoporose est une pathologie qui se caractérise par une réduction quantitative et qualitative du tissu osseux,
10 suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, ce de façon spontanée ou à l'occasion de traumatisme minime. Bien que cette affection soit d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme, constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse ou
15 ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le risque fracturaire. La perte osseuse s'accentue fortement
20 après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie
25 substitutive où l'oestrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours s'accompagne parfois d'effet indésirable sur l'appareil génital (hyperplasie endométriale, tumeur mammaire...), ce qui constitue un inconvénient majeur et limite son applica-
30 tion.

Il convient donc de trouver d'autres composés que l'oestradiol ayant une activité oestrogène dissociée, à savoir une activité oestrogène au niveau osseux, tout en n'ayant pas ou peu d'activité d'hyperplasie endométriale, ni
35 d'activité de prolifération de tumeur mammaire.

L'invention a donc pour objet les composés de formule générale (I) :



15 dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical $(CH_2)_m$ -Ar, (CO) -Ar, $(CH_2)_m$ -Alk ou (CO) -Alk,

R_2 représente un radical dérivé d'un hydrocarbure, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé renfermant de 1 à 6 atomes de

20 carbone

D représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation,

X représente un atome d'halogène ou un atome d'hydrogène,

25 n est égal à 3, 4 ou 5,

soit R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement $(CH_2)_m$ -Ar, $(CH_2)_m$ -Het ou $(CH_2)_m$ -Alk,

soit R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel

30 ils sont liés un hétérocycle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, de 3 à 15 chaînons renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, non substitué ou substitué,

35 Ar représentant un groupement aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, Het représentant un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes

choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, Alk représentant un radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Ar,
5 Het ou Alk pouvant être substitués ou non substitués, m représente 0, 1, 2 ou 3, ainsi que leurs sels d'addition avec les bases ou les acides.

On entend par halogène : iode, brome, chlore ou fluor.

On entend par $(CH_2)_m$ les valeurs suivantes : simple
10 liaison dans le cas où m est égal à 0, CH_2 , $(CH_2)_2$ et $(CH_2)_3$.

Par le terme Ar représentant le groupe aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, on entend un dérivé d'un hydrocarbure cyclique aromatique tel que le radical phényle, naphtyle, phénanthrényle ou bien un dérivé
15 d'un hydrocarbure bicyclique ou tricyclique condensé comportant un cycle benzénique tel que indanyle, indényle, dihydro-naphtyle, tétrahydronaphtyle ou fluorényle. La jonction s'effectue au niveau du cycle benzénique. Il s'agit de préférence du phényle.

20 Par le terme (Het) représentant un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, on désigne notamment :

- 25 - les radicaux monocyclique hétérocycliques, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazolinyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, triazolyle, tétrazolyle,
30 - les cycles condensés hétérocycliques, par exemple le benzo-furannyle, le benzothiényne, le benzimidazolyle, le benzothiazolyle, le naphto[2,3-b]thiényne, le thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phénoxathiinyle, l'indolizinyle, l'isoindolyle, le 3H-indolyle,
35 l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinolizinyle, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphtyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le cinnolinyle, le ptéridinyle, le carbazolyle, le bêta-carbolinyle, l'acridi-

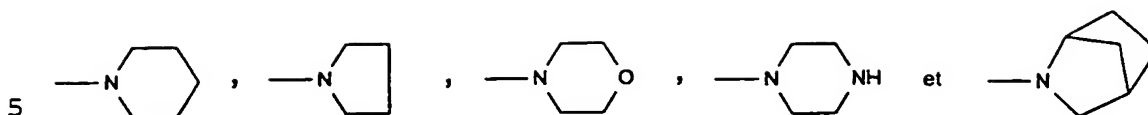
nyle, le phénazinyne, le phénothiazinyne, le phénoxazinyne, l'indolinyne, l'isoindolinyne, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidinyle ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis
5 ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne,
- ou les hétérocycles saturés tels que pyrrolidine, pipéridine et morpholine.

Par le terme (Alk) représentant un radical dérivé d'un
10 hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, on désigne dans le cas des hydrocarbures acycliques les radicaux alkyles tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthylpentyle, 2,3-diméthylbutyle, n-
15 heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthylheptyle ou n-décyle, les radicaux alkényles tels que vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle,
20 butényle ou isobutényle, ou les radicaux alkynyles tels que éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle, et dans le cas des radicaux cycliques, les radicaux cycloalkyles, tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

25 Il s'agira de préférence des radicaux méthyle et éthyle.

Par CO-Alk on entend de préférence COCH_3 et COEt, par CO-Ar on entend de préférence le radical benzoyle, lorsque m est différent de zéro, $(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$ sera de préférence le groupement benzyle.

30 Lorsque R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit notamment des hétérocycles mono ou bicycliques renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote tels que les hétérocycles insaturés suivants : pyrrolyle, imidazolyle,
35 indolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazolinyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, ou, plus particulièrement, les hétérocycles saturés suivants :



Lorsque les différents groupements Alk, Ar, Het, ainsi
 10 que le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal cité plus
 haut, sont substitués, ils peuvent l'être notamment par les
 radicaux suivants : halogène, à savoir fluor, chlore, brome
 ou iode, alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy,
 isopropyloxy, butyloxy, alkylthio tel que méthylthio,
 15 éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, amino,
 alkylamino tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino
 tel que diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino, chacun
 de ces radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme
 oxydée, aminoalkyle tel que aminométhyle ou aminoéthyle,
 20 dialkylaminoalkyle tel que diméthyl- amino méthyle ou éthyle,
 dialkylaminoalkyloxy tel que diméthylamino éthyloxy,
 hydroxyle éventuellement acylé, acyle tel que acétyl,
 propionyle, butyryle, benzoyl, carboxy libre, estérifié tel
 que alkoxy carbonyle par exemple méthoxy carbonyle ou éthoxy
 25 carbonyle, cyano, trifluorométhyle, aryle tel que phényle,
 aralkyle tel que benzyle, alkyle, alkényle ou alkynyle ces
 radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par les
 radicaux halogène, alkyle, alkoxy, alkylthio, amino,
 alkylamino ou dialkylamino indiqués ci-dessus.

30 Bien entendu, l'expression "substitué" indique qu'un ou
 plusieurs substituants, identiques ou différents, peuvent
 être présents. A titre d'exemple, lorsque le groupement alkyl
 est un radical méthyl substitué par un ou plusieurs atomes
 d'halogènes, il peut s'agir notamment de CH_2Cl , CH_2F , CHF_2 et
 35 CF_3 .

Dans le cas de (Het), les substituants peuvent être au niveau
 de NH ou d'un atome de carbone.

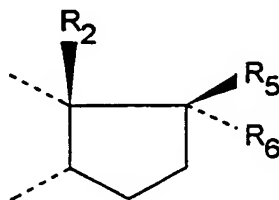
Bien entendu les valeurs de R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , sont

indépendantes les unes des autres.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés avec des acides minéraux ou organique sur l'amine. Il peut alors
 5 s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques
 10 tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques. Lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction acide, l'invention s'étend aux sels des métaux alcalins, alcalino terreux ou d'ammonium éventuellement substitués.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie plus haut dans laquelle (D) représente le reste d'un cycle pentagonal de formule :

- 20

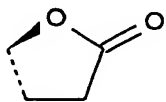


25 dans laquelle R_2 conserve la même signification que précédemment,

soit R_5 représente un radical OH, $O-(CH_2)_m-Alk$, $O-(CO)-Alk$, $O-(CH_2)_m-Ar$, $O-(CO)-Ar$, $O-(CH_2)_m-Het$, $O-(CO)-Het$ et R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou
 30 alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué ou non substitué, m, Alk, Ar et Het étant tels que définis précédemment,

soit R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte l'un des cycles suivants :

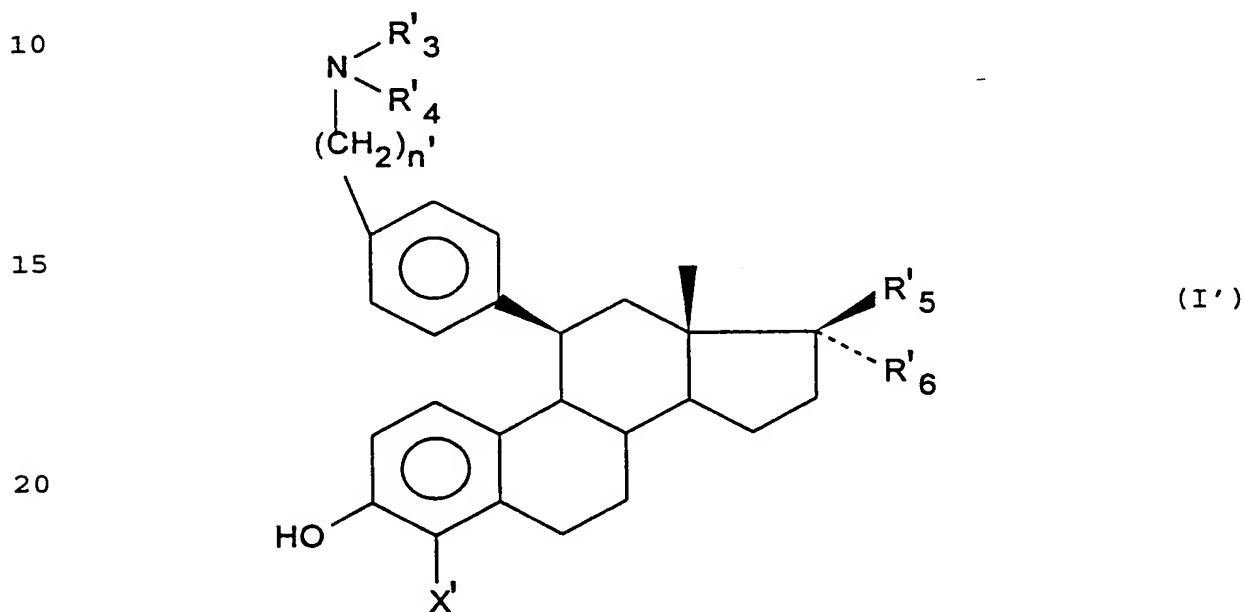
35



dans lequel Z représente un groupement $-(CH_2)_1-$ ou $-CH=CH-(CH_2)_1-$; 1 étant un entier compris entre 1 et 4 et 1' étant un entier égal à 1 ou 2,

soit R_5 et R_6 forment ensemble un groupement oxo,
5 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie précédemment répondant à la formule générale (I') :



25 dans laquelle :

X' représente un atome de chlore, de brome ou d'hydrogène,
 n' est égal à 3,

soit R'_3 et R'_4 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone

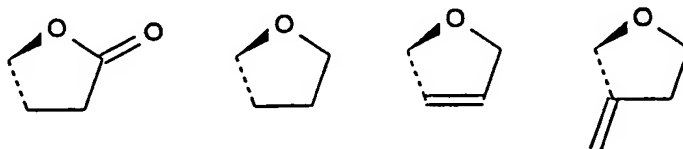
30 soit R'_3 et R'_4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un reste mono ou polyclique saturé de 3 à 15 chaînons renfermant éventuellement un hétéroatome additionnel choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,

R'_5 et R'_6 ont la même signification que R_5 et R_6 ,

35 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie précédemment répondant à la formule générale (I') dans laquelle :

soit R'_5 représente un radical OH et R'_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué ou non substitué, soit R'_5 et R'_6 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte l'un des cycles suivants :



10

soit R'_5 et R'_6 forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.

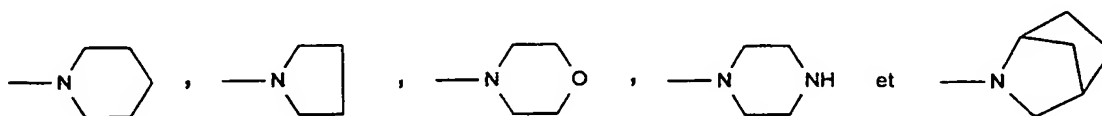
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) répondant à la formule générale (I')

15 telle que définie précédemment dans laquelle :

X' représente un atome de chlore ou d'hydrogène, n' est égal à 3,

soit R'_3 et R'_4 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone

20 soit R'_3 et R'_4 forment ensemble avec l'atome d'azote les hétérocycles saturés suivants :

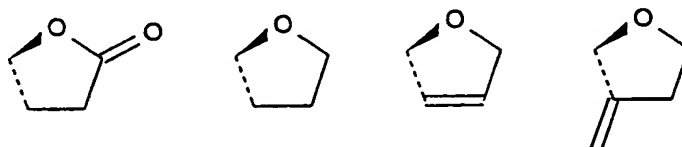


25

et soit R'_5 représente un radical OH et R'_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué ou non

30 substitué,

soit R'_5 et R'_6 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte l'un des cycles suivants :



35

soit R'_5 et R'_6 forment ensemble un groupement oxo,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.

L'invention a plus particulièrement pour objet soit les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle $X = H$, soit les composés de formule
5 générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle $X = Cl$ ou Br , et plus particulièrement Cl .

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides dont les noms suivent :

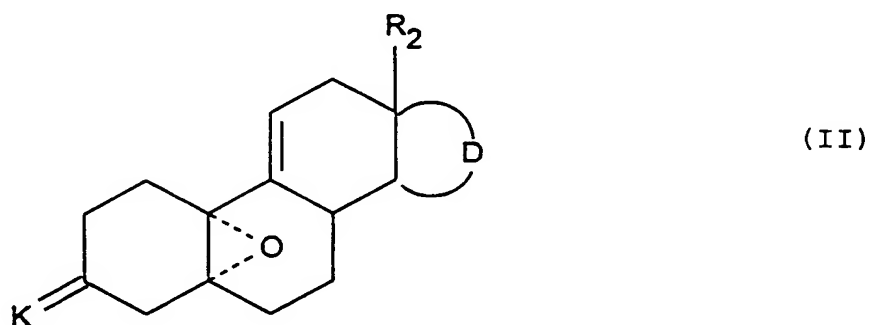
- 10 3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
3-hydroxy-11 β -[4-[3-diméthylamino)propyl]phényl]-estra-
15 1,3,5(10)-trièn-17-one,
4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
20 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
11 β -[4-(3-diméthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-
25 triène-3,17 β -diol
11 β -[4-(3-(1-pipéridinyl)propyl)phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
30 4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
4-chloro-11 β -[4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-
35 1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
4-chloro-17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-17 α -(trifluo-

rométhyl)-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
 (17R) 11 β -[4-(3-diméthylamino)propyl]phényl]-spiro-(estra-
 1,3,5(10)-triène-17,2'(5'H)-furan)-3-ol
 (17R) 4',5'-dihydro-11 β -[4-(3-diméthylamino)propyl]phényl]-
 5 spiro-(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(3'H)-furan)-3-ol.

L'invention a également pour objet un procédé de prépa-
 ration des composés de formule (I) telle que définie pré-
 cédemment dans lequel l'on soumet un composé de
 formule (II) :

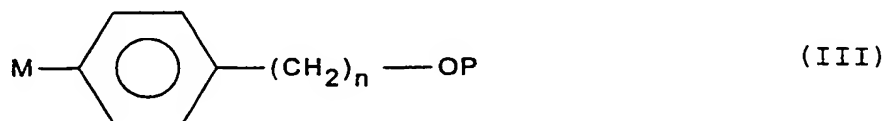
10

15



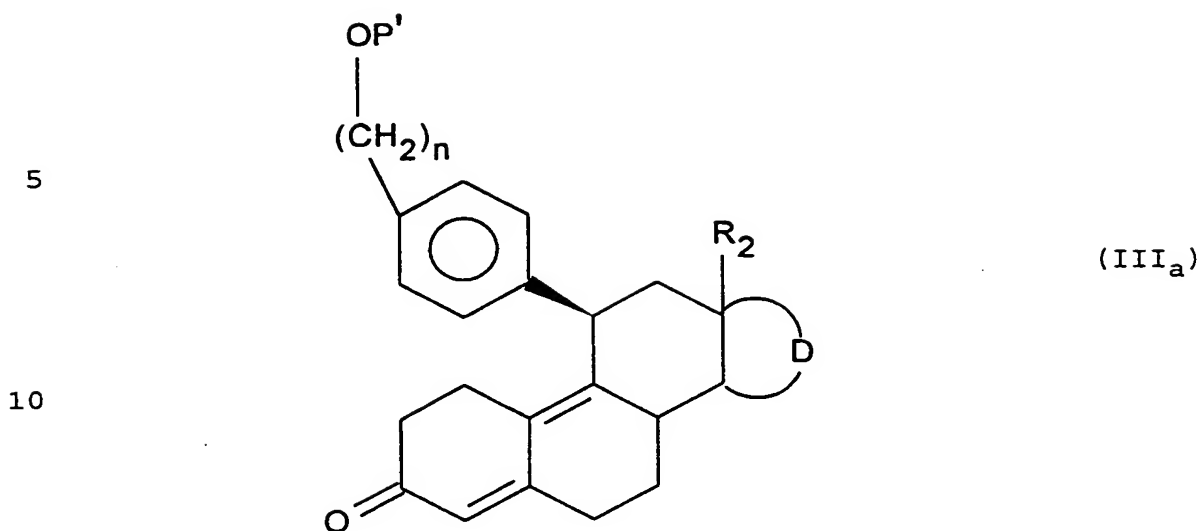
dans laquelle D et R₂ sont tels que définis précédemment et K
 20 représente un groupement protecteur de la fonction 3-céto,
 successivement aux réactions suivantes :
 a) action d'un composé de formule (III) :

25

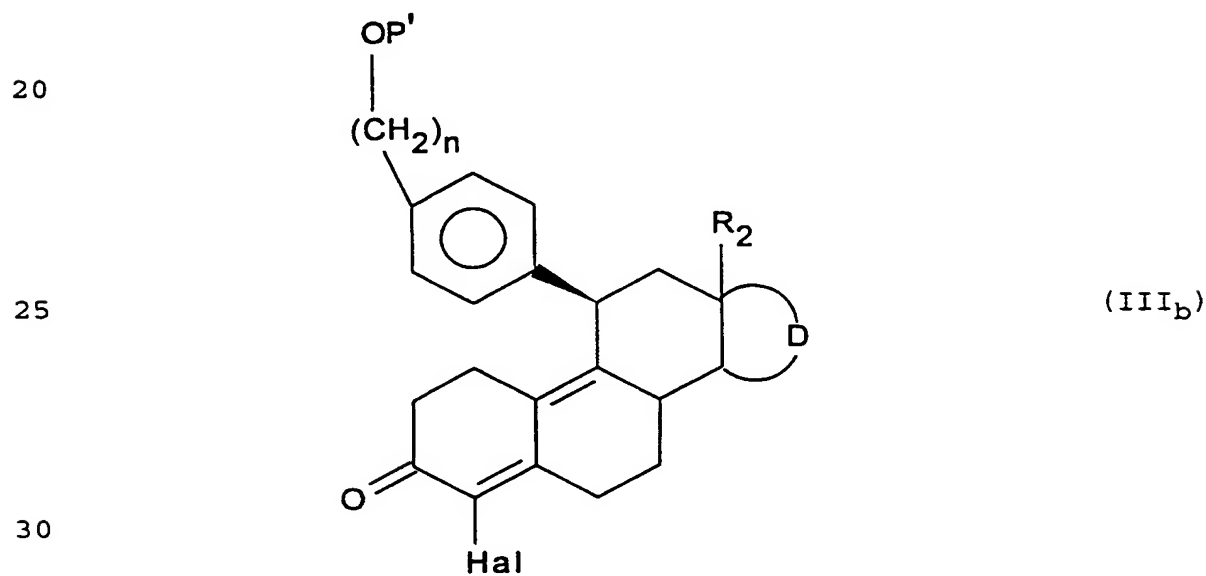


dans laquelle, M représente un dérivé métallique, P repré-
 sente un groupement protecteur de l'alcool et n est un entier
 égal à 3, 4 ou 5, puis le cas échéant déprotection d'une ou
 30 de plusieurs des fonctions réactives protégées, afin
 d'obtenir un composé de formule (III_a) :

11

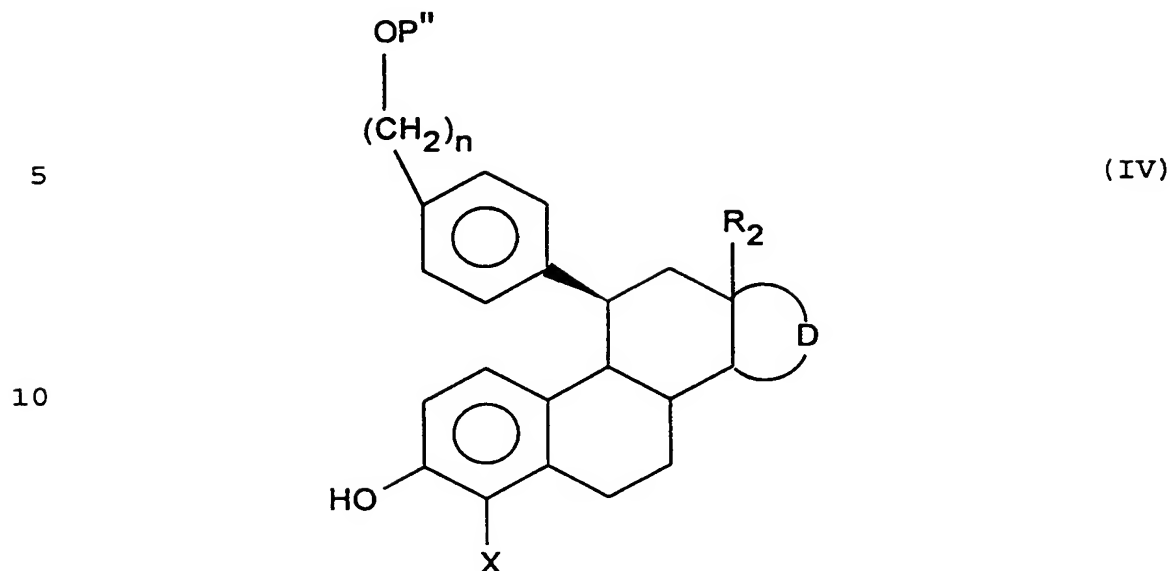


15 P' ayant les mêmes valeurs que P ainsi que hydrogène,
 b) action, le cas échéant, d'un réactif d'halogénéation, afin
 d'obtenir un composé de formule (III_b) :



Hal représentant un atome d'halogène,

c) après avoir, le cas échéant, protégé et/ou activé la
 35 fonction OH, action d'un réactif d'aromatisation du cycle (A)
 sur les composés de formules (III_a) et (III_b), puis action
 d'une base pour obtenir le composé de formule (IV) :



P'' ayant les mêmes valeurs que P' et pouvant représenter en outre un groupement activant,

X étant tel que défini précédemment,

d) action d'une amine de formule (V) :

20



25 R₃ et R₄ étant tels que définis précédemment, ce composé étant éventuellement sous forme de sel, afin d'obtenir certains des composés de formule (I), les composés de formules (III_a), (III_b), (IV) et (I) étant soumis si désiré ou si nécessaire, dans un ordre approprié, à l'une ou

30 plusieurs des réactions suivantes :

- protection/déprotection du ou des groupements OH,
- alkylation/acylation du ou des groupements OH,
- action d'un agent de réduction lorsque D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment et R₅

35 et R₆ forment ensemble un groupement oxo,

- action d'un organométallique ou de CF₃SiMe₃ sur les composés de formule (IV) ou (I) avec D représentant le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment et R₅ et R₆

formant ensemble un groupement oxo,

- action d'un agent de lactonisation sur les composés de formule (IV) ou (I) avec D représentant le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment et R_5 et R_6 formant

5 ensemble un groupement oxo,

- action d'un agent de réduction de la double liaison, lorsque D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment et R_5 et R_6 forment ensemble avec le carbone qui les porte, un groupement $O-(CH_2)_1'-CH=CH-$,

10 - action d'un agent de réduction, lorsque D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment, et R_6 est un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,

- salification.

15 L'action d'un composé de formule (III) sur le composé de formule (II) s'effectue de préférence en présence d'un sel de cuivre tel que le chlorure de cuivre I.

L'action d'un réactif d'halogénéation tel que le N-bromosuccinimide ou le N-chlorosuccinimide sur les composés
20 de formule (III_a) s'effectue notamment en présence d'un solvant aprotique dipolaire tel que le diméthylformamide.

La réaction d'aromatisation suivie de la réaction de saponification (action de la base) s'effectue selon les méthodes classiques telles que décrites dans le brevet euro-
25 péen 0097572. On utilise de préférence un mélange d'anhydride acétique et de bromure d'acétyle comme agent d'aromatisation puis une base telle que la soude dans le méthanol comme agent de saponification.

On entend par activation de l'alcool, l'introduction
30 notamment d'un mésylate, tosylate ou triflate qui permet de favoriser la substitution nucléophile de l'amine de formule (V) sur les composés de formule (IV). La formation du mésylate, tosylate ou triflate à partir des composés de formule (III_a) ou (III_b) avec P' représentant un hydrogène
35 s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine.

On peut également envisager la substitution de l'alcool par un atome d'halogène.

Les réactions de protection et de déprotection sont les

méthodes classiques connues de l'homme du métier. Une revue assez complète se trouve dans l'ouvrage suivant : Protective groups in organic synthesis T.W greene, John Wiley & sons (1981).

- 5 Le groupement protecteur P peut représenter un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement benzyle, un groupement tétrahydropyrannyle, un groupement $R_C R_D R_E Si$, dans lequel R_C , R_D et R_E identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre représentent chacun un radical
- 10 alkyl renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement phényle. Il s'agit tout particulièrement des groupements $Si(Me)_2 CMe_3$ ou $-Si(Ph)_2 CMe_3$ ou $-SiMe_3$.

- A titre d'exemple, les réactions de déprotection de composés de formule (III_a) ou (III_b), lorsque P' est un
- 15 groupement tertbutyldiphénylsilyle peuvent s'effectuer par action de fluorure de tétrabutyl ammonium en solution dans le tétrahydrofuranne.

- Lorsque P' est un groupement tétrahydropyrannyle, la déprotection s'effectue en présence d'un acide aqueux dans un
- 20 solvant alcoolique et de préférence par action de l'acide chlorhydrique dans le méthanol.

- L'action d'un composé de formule R_3-NH-R_4 sur les composés de formule (IV) s'effectue dans les conditions classiques des substitutions nucléophiles, notamment en présence d'un
- 25 solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne, OP" représente alors de préférence un groupement $O-SO_2CH_3$, $OSO_2-Ph-pMe$, OSO_2CPh_3 . OP peut également représenter un halogène (brome ou iode de préférence).

- Les réactions d'alkylation ou d'acylation du groupement
- 30 OH en position 3 ou 17 sont opérées par les méthodes classiques connues de l'homme du métier.

- La réduction du 17-céto en alcool correspondant ($R_5=OH$ et $R_6=H$) s'effectue selon les méthodes classiques, notamment par action d'un borohydrure alcalin tel que le borohydrure de
- 35 sodium dans le méthanol ou l'éthanol ou par action de tétrahydrure d'aluminium et de lithium.

L'action d'un organométallique sur le 17-céto permet d'avoir accès aux produits de formule (I) dans laquelle D

représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini précédemment, R_5 est un hydroxyle et R_6 représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle éventuellement substitué.

L'organométallique dérivé d'un alkyle, alkényle ou
5 alkynyle est choisi parmi les magnésiens de formule AlkMgHal et les lithiens de formule AlkLi dans lesquelles Alk représente un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant au plus 8 atomes de carbone et Hal représente un atome d'halogène. Dans un mode préféré d'exécution du procédé, Hal
10 représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de brome.

De préférence la réaction a lieu en présence du chlorure de cérium. Dans un mode préféré d'exécution du procédé, Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de brome.
15

Pour obtenir des composés de formule (I) avec R_5 est un hydroxyle et R_6 est un groupement CF_3 , la réaction s'effectue par action de CF_3SiMe_3 sur le 17-céto, suivi de l'action d'un réactif de déprotection tel que le fluorure de tétrabutyl-
20 ammonium.

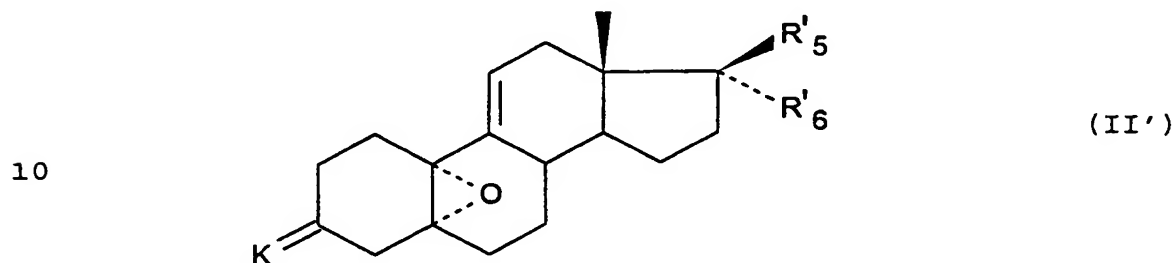
La réaction de lactonisation à partir du 17 céto s'effectue selon la méthode de STURTZ (réf : G. STURTZ et J-J. YAOUANC, Synthesis, (1980), 289) notamment en présence de bisdiméthylamidophosphate d'allyle en présence d'un
25 alkyllithien tel que le N-butyllithium dans le tétrahydrofuranne.

La réaction de réduction totale ou partielle lorsque R_6 est un radical alkényle ou alkynyle ou lorsque R_5 et R_6 forment ensemble avec le carbone qui les porte, un groupement
30 $\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{CH}=\text{CH}-$, peut s'effectuer soit de manière totale par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou un catalyseur au rhodium tel que le réactif de Wilkinson soit de manière partielle (alkynyle devient alkényle) par action d'un catalyseur empoisonné tel
35 que le palladium sur sulfate de baryum empoisonné par la pyridine ou la triéthylamine.

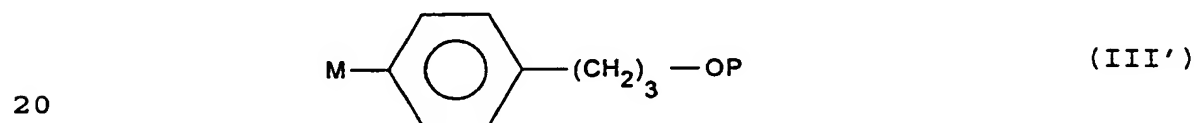
Les réactions d'estérification et de salification sont effectuées par les méthodes courantes connues de l'homme du

métier.

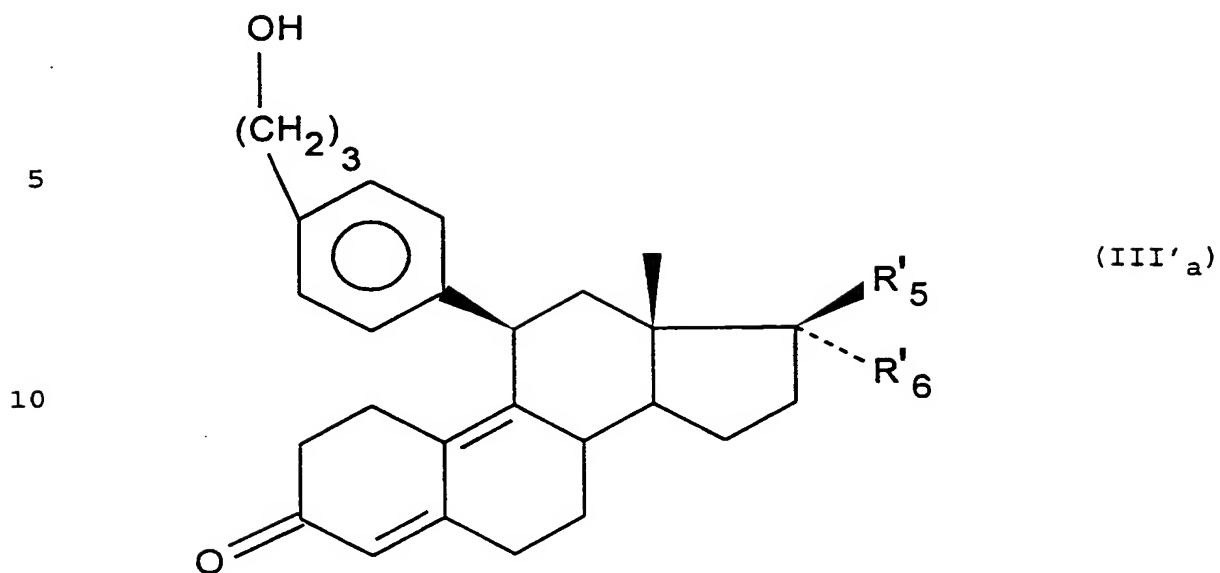
L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I') telle que décrite précédemment, dans lequel on soumet un composé de
5 formule générale (II') :



dans laquelle K, R'5 et R'6 sont tels que définis précédem-
15 ment, ou dans laquelle R'5 est un radical CN et R'6 est un hydroxyle protégé, successivement aux réactions suivantes :
a) action d'un composé de formule (III') :

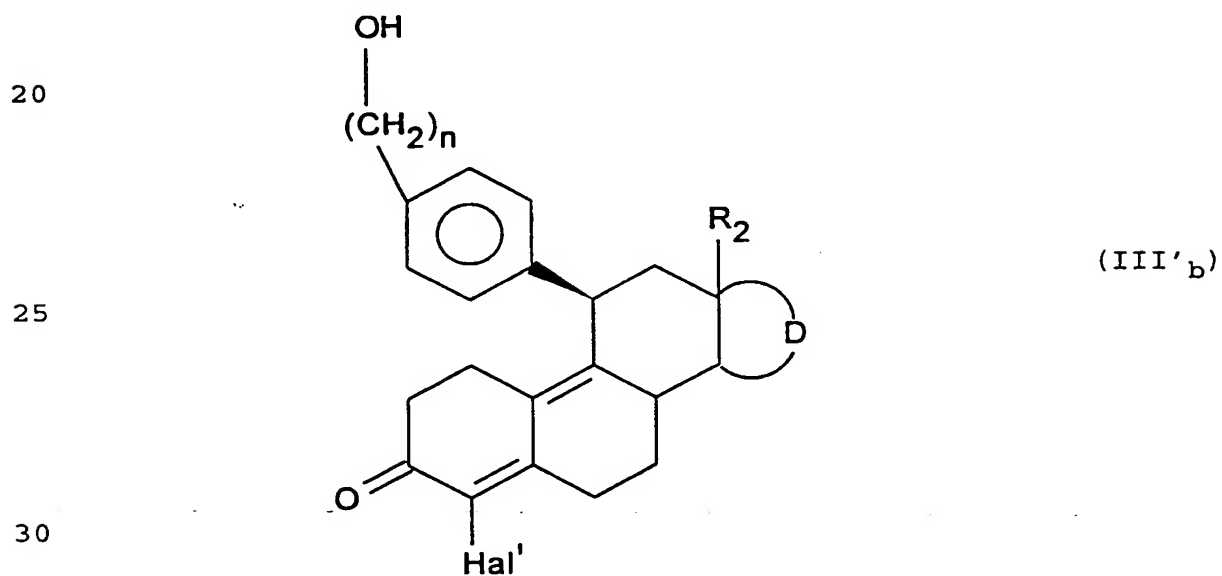


dans laquelle M et P sont tels que définis précédemment, puis déprotection d'une ou de plusieurs des fonctions réactives
25 protégées, afin d'obtenir un composé de formule (III'a) :



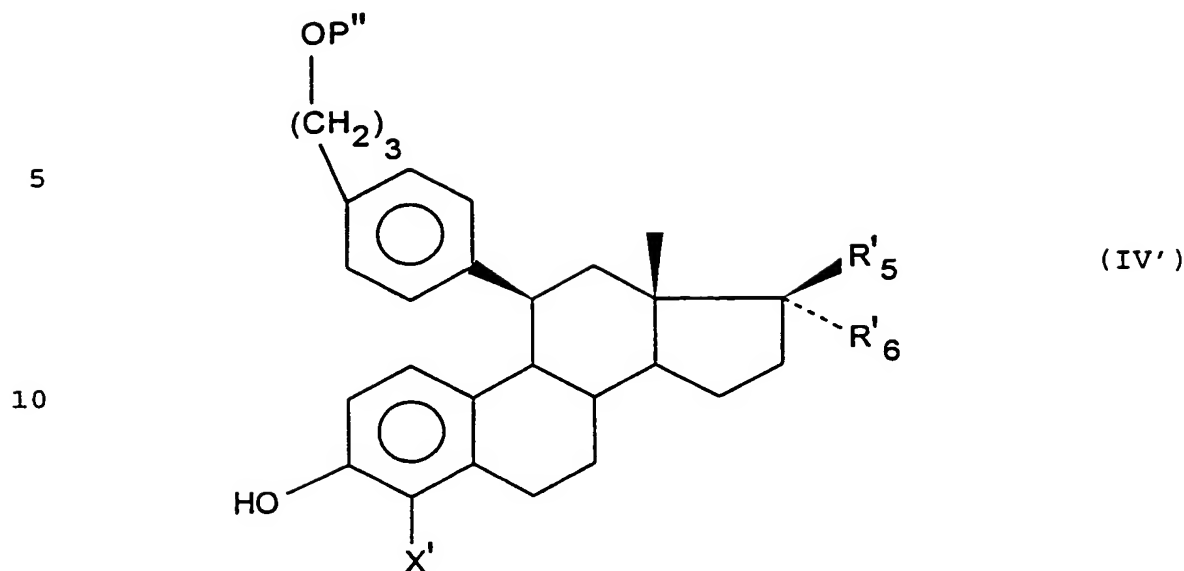
15

b) action, le cas échéant, d'un réactif d'halogénéation afin d'obtenir un composé de formule (III'b) :

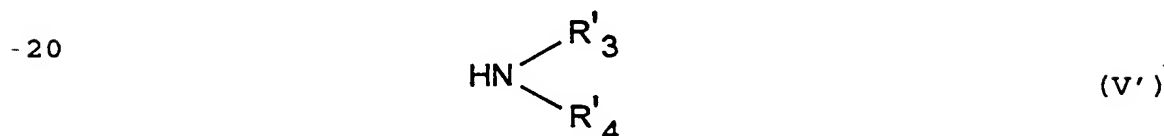


Hal' représentant un atome de chlore ou de brome,

c) activation de la fonction OH puis action d'un réactif
 35 d'aromatisation du cycle (A) sur les composés de formule
 (IIIa) ou (IIIb), puis action d'une base pour obtenir les
 composés de formule (IV') :



X' et P'' étant tels que définis précédemment,
d) action d'une amine de formule (V') :



R'3 et R'4 étant tels que définis précédemment afin d'obtenir
25 certains des composés de formule (I'), les composés de
formules (III'a), (III'b), (IV') et (I') étant soumis, si
désiré ou si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions
suivantes :

- protection/déprotection du ou des groupements OH,
- 30 - alkylation/acylation du ou des groupements OH,
- action d'un agent de réduction lorsque R'5 et R'6 forment ensemble un groupement oxo,
- action d'un organométallique ou de CF₃SiMe₃ sur les composés de formule (IV') ou (I') avec R'5 et R'6 formant
- 35 ensemble un groupement oxo,
- action d'un agent de lactonisation sur les composés de formule (IV') ou (I') avec R'5 et R'6 formant ensemble un groupement oxo,

- action d'un agent de réduction de la double liaison, lorsque R'_5 et R'_6 forment ensemble avec le carbone qui les porte, un groupement $O-(CH_2)_1-CH=CH-$,
 - action d'un agent de réduction, lorsque R'_6 est un radical
- 5 alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- salification.

Les composés de formule générale (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables possèdent notamment des activités oestrogène, anti-
10 oestrogène et antiprolifératives.

A ce titre, les composés de formule (I) peuvent être utilisés dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels, dans le
15 traitement de certaines pathologies estrogène-dépendantes telles que les adénomes ou les carcinomes prostatiques, les carcinomes mammaires et ses métastases ou le traitement des tumeurs bénignes du sein, en tant qu'anti-utérотrophique ainsi que dans le traitement substitutif de la ménopause ou
20 de la périménopause.

Parmi les symptômes et les conséquences liées à la ménopause, on entend plus précisément les bouffées de chaleur, les sueurs, l'atrophie et la sécheresse vaginale, les symptômes urinaires et à long terme la diminution de la masse
25 osseuse et l'augmentation du risque de fracture, ainsi que la perte de la protection cardio-vasculaire offerte par les oestrogènes.

En particulier, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases
30 pharmaceutiquement acceptables, peuvent ainsi être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables, peuvent également être utilisés dans la prévention ou
35 le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Ils peuvent également être utilisés dans la prévention ou le traitement des ostéoporoses secondaires (par exemple cortisoniques ou liées à une immobilisation).

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables possèdent notamment une activité estrogénique dissociée.

Par activité estrogénique dissociée, on entend une
5 activité estrogénique au niveau osseux tout en ne manifestant qu'une activité minimale au niveau utérin entraînant ainsi l'absence de prolifération endométriale (activité bien inférieure à celle de l'oestradiol).

Par ailleurs, les composés selon l'invention présentent
10 les avantages suivants :

- Ils présentent une activité anti-oestrogène et/ou antiproliférative au niveau du sein. A l'opposé de l'oestradiol ils ne stimulent pas la croissance de cellules tumorales mammaires humaines et même peuvent inhiber leur
15 croissance. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de la ménopause en ce qui concerne les femmes à risque de cancer mammaire (antécédents familiaux) qui sont donc exclues d'un traitement substitutif par l'oestradiol.

20 Ils peuvent être également utilisables dans le traitement des cancers mammaires.

- Ils entraînent un abaissement du taux de cholestérol sérique à un niveau au moins équivalent à celui induit par l'estradiol. Ils renforcent ainsi la protection cardiovascu-
25 laire.

- Enfin les composés selon l'invention ne présentant aucune activité oestrogène au niveau utérin, ne nécessitent pas d'être administrés en association avec un composé progestomimétique.

30 L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec
35 les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques

renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie
5 percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparation injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, d'anneaux intravaginal, de patchs, lesquels sont préparés
10 selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de
15 cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à
20 traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 1 à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

Les composés de formule générale (II) ou (II') sont des composés connus et décrits dans le Brevet Européen 0057115.

Les composés de formule (III) sont connus ou sont
25 aisément accessible à l'homme du métier à partir des halogénures aromatiques correspondant. Les amines de formule (V) sont également connus ou aisément accessibles à l'homme du métier.

L'invention a également pour objet, à titre de produits
30 intermédiaires, les composés de formule (III_a), (III_b), (III'_a), (III'_b), (IV) ou (IV').

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Solvants décrits dans les exemples : AcOEt (acétate
35 d'éthyle), TEA (triéthylamine), CH₂Cl₂ (dichlorométhane), CHCl₃ (chloroforme), MeOH (méthanol), NH₄OH (hydroxyde d'ammonium), iPrOH (alcool isopropylique).

Préparation 1 : 11β-[4(3-hydroxypropyl)phényl]-estra-4,9-

diène-3,17-dione.

Stade A : Alkylation

3-(4-bromophényl)-2-propynol

A une solution sous gaz inerte de 55,2 g de 4-bromo iodo
5 benzène à 97 % dans 230 ml de DMF, on ajoute 56 ml de TEA,
12,2 ml d'alcool propargylique, 1 g d'iodure de cuivre et
1,1 g de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ tout en maintenant la température à
47°C. Après agitation pendant 3 heures 15 minutes à tempéra-
ture ambiante, on verse dans l'eau, extrait, lave sèche et
10 évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 48,3 g de
produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice
en éluant avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5. On obtient 36,37
g de produit pur attendu. (F=80°C)

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5) : 0,32

15 IR (CHCl_3)

OH 3609 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{C}$ 2240 cm^{-1}

Aromatique 1585 et 1486 cm^{-1}

Stade B : Réduction

20 3-(4-bromophényl)-propanol.

A une solution sous gaz inerte de 36,4 g de 3-(4-bromophé-
nyl)-2-propynol (stade A) dans 200 ml d'éthanol à 5 % de
toluène, on ajoute 200 ml de toluène, 7,9 g de réactif de
Wilkinson et hydrogène à 1900 mbar pendant 5 heures. On
25 évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 45,9 g de
produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice
en éluant avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5. On obtient
30,1 g de produit attendu.

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5) : 0,28

30 IR (CHCl_3)

OH 3626 cm^{-1}

Aromatique 1592 et 1489 cm^{-1}

Stade C : Protection de l'alcool

(1,1-diméthyléthyl) diméthyl [[3-(4-bromophényl) propyl] oxy]

35 silane

A une solution sous gaz inerte de 30,1 g de 3-(4-bromophé-
nyl)-propanol (stade B) dans 300 ml de CH_2Cl_2 on ajoute
11,4 g d'imidazole et 23 g de chlorure de diméthylterbutyl-

silyle. Après agitation pendant 45 minutes à température ambiante, on lave à l'eau, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 47,46 g de produit brut que l'on purifie (après avoir ajouté 1,5 g d'un essai identique) par

5 rectification. On obtient 44,88 g de produit pur attendu.

Rf (CH₂Cl₂/AcOEt 95/5) : 0,8

IR (CHCl₃)

OSi 1527 cm⁻¹ et 836 cm⁻¹

Aromatique 1590 cm⁻¹ (f) et 1489 cm⁻¹

10 Stade D : Introduction du groupement aryl en position 11 du stéroïde

11β-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]-estra-4,9-diène-3,17-dione

Préparation du magnésien

A 2,67 g de magnésium (tournures) dans 5 ml de THF sous

15 atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute en 50 minutes au reflux après amorçage au 1,2-dibromoéthane, une solution de 32,9 g de (1,1-diméthyléthyl) diméthyl [[3-(4-bromophényl) propyl] oxy] silane (stade C) dans 100 ml de THF et maintient 5 heures au reflux. (Titre par iodométrie :

20 0,86M)

Ouverture de l'époxyde

Au mélange constitué de 120 ml du magnésien, obtenu à l'étape précédente et de 600 mg de chlorure de cuivre, on ajoute sous atmosphère inerte à 0-5°C une solution de 17,18 g de 5α,10α-

25 époxy-3,3-[1,2-éthanediylbis(oxy)]-17α-[(triméthylsilyl)oxy]-estr-9(11)-ène-17α-carbonitrile (préparé selon le procédé décrit dans J.C. Gasc et L. Nedelec Tetrahedron Letters (1971), 2005) dans 100 ml de THF, agite 45 minutes à cette température puis verse dans une solution de chlorure d'ammo-

30 nium, extrait, lave et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 43,5 g de produit brut.

Hydrolyse acide

A une solution de 43,5 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 300 ml de méthanol, sous atmosphère inerte et à

35 température ambiante, on ajoute 60 ml d'acide chlorhydrique 6M et agite 1 heure à température ambiante. Après distillation du méthanol, on ajoute de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de

30 g de produit brut ($F = 254^{\circ}\text{C}$).

Clivage de la cyanhydrine

A une solution de 30 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de méthanol, sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute 8 ml de lessive de soude et agite 1 heure 15 à température ambiante. Après distillation du méthanol, on ajoute de l'acétate d'éthyle, lave, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 27,9 g de produit brut que l'on purifie d'abord par chromatographie en éluant avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5. On obtient 13 g de produit attendu ($F=192^{\circ}\text{C}$, R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) : 0,28) puis par dissolution dans un mélange de 70 ml de CH_2Cl_2 et de 70 ml d'éther isopropylique que l'on concentre jusqu'à cristallisation.

On obtient 11,92 g de produit pur attendu. (R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95/5) : 0,28)

$F=192^{\circ}\text{C}$

RMN (CDCl_3 300MHz)

0,55 (s)	CH_3 en 18
-1,33	OH
-3,66 (m)	$\text{CH}_2\text{-OH}$
4,41 (d)	H11
5,80 (s)	H4

EXEMPLE 1 : 3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]

phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

Stade A : formation du mésylate

11 β -[4-[3-[(méthylsulfonyl)oxy]propyl]phényl]-estra-4,9-diène-3,17-dione

A une solution de 3,41 g de 11 β -[4-(3-hydroxypropyl) phényl]-estra-4,9-diène-3,17-dione préparé à la préparation 1 dans 30 ml de CH_2Cl_2 , sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute 1,53 ml de TEA et 0,72 ml de chlorure de méthane sulfonyle en solution dans 2 ml de CH_2Cl_2 en maintenant la température à $0-5^{\circ}\text{C}$ et agite 40 mn à cette température. Après lavage, séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 4,15 g de produit brut attendu.

$F = 196^{\circ}\text{C}$

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acétone}$ 8/2) : 0,51

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,54 (s)	CH ₃ en 18
3,00 (s)	OSO ₂ CH ₃
4,21 (t) J=5,5	CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
5 4,41 (dl) J=7	H11
5,80 (s)	H4
7,11	H aromatiques

Stade B : Aromatisation du cycle A

3-hydroxy-11β-[4-[3-[(méthylsulfonyl)oxy]propyl] phényle]-

10 estra-1,3,5(10)-triène-17-one

a) Aromatisation

A une solution de 4,15 g de la diénone préparée au stade précédent dans 40 ml de CH₂Cl₂, sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute, en refroidissant au bain de 15 glace, 4 ml d'anhydride acétique et 2 ml de bromure d'acétylène et agite 1 heure.

b) Saponification

On évapore sous pression réduite, ajoute sous atmosphère inerte 20 ml de THF et ajoute en refroidissant au bain de 20 glace, 20 ml de méthanol puis 28 ml de soude 2N. On agite pendant 40 mn, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée puis évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 4,54 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le 25 mélange CH₂Cl₂/AcOEt 9/1. On obtient 3,18 g de produit attendu et 590 mg d'un produit secondaire (3-céto-5(10), 9(11)-diène).

Rf (CH₂Cl₂/AcOEt 9/1) : 0,23

RMN (CDCl₃) 300MHz

30 0,43 (s)	CH ₃ en 18
2,92 (s)	OSO ₂ CH ₃
4,02 (m)	H11
4,12 (m)	CH ₂ -OSO ₂ -
4,61 (s)	OH en 3
35 6,41 (dd)	H2
6,61	H4
6,81 (d)	H1
6,89 et 7,01	H aromatiques

Stade C : Introduction de l'amine

3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

A une solution de 1,45 g du mésylate préparé au stade B dans 5 15 ml de THF, sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute, 2,96 ml de pipéridine, porte au reflux pendant 3 h revient à la température ambiante, ajoute de l'acétate d'éthyle, lave au bicarbonate de sodium, à l'eau salée puis évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 1,48 g de 10 produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/AcOEt/NH₄OH 90/10/0,5. On obtient 1,2 g de produit attendu.

Rf (CH₂Cl₂/AcOEt/NH₄OH 90/10/0,5) : 0,35

RMN (CDCl₃) 300MHz

15	0,44 (s)	CH ₃ en 18
	1,59	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	2,41	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	4,02 (t1)	H11
	6,31 (dd)	H2
20	6,52 (d)	H4
	6,77 (d)	H1
	-6,81 et -6,98	H aromatiques

EXEMPLE 2 : 3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

25 On opère comme à l'exemple 1 stade C à partir de 456 mg du mésylate préparé au stade B de l'exemple 1 et 0,79 ml de pyrrolidine. On obtient 441 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange AcOEt/TEA 7/3 puis par cristallisation dans de l'éther 30 isopropylique. On obtient 347 mg de produit attendu.

F = 180°C

Rf (CH₂Cl₂/AcOEt/NH₄OH 9/1/0,5) : 0,33

RMN (CDCl₃) 300MHz

	0,44 (s)	CH ₃ en 18
35	1,75	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	2,50	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	4,03 (t1)	H11
	6,25 (dd)	H2

6,51 (d) H4
6,75 (d) H1
~6,84 et ~6,99 H aromatiques

EXEMPLE 3 : 3-hydroxy-11 β -[4-[3-diméthylamino)propyl]

5 phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On opère comme à l'exemple 1 mais en utilisant comme amine la diméthylamine.

EXEMPLE 4 : 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

10 Stade A : chloration

4-chloro-11 β -[4-(3-hydroxypropyl)phényl]-estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 11,9 g de 11 β -[4-(3-hydroxypropyl)phényl]-estra-4,9-diène-3,17-dione préparé à la préparation 1 dans
15 100 ml de DMF, sous atmosphère inerte et à 60°C, on ajoute 4,93 g de N-chloro succinimide et agite 10 mn à cette température. On verse dans l'eau, extrait, lave, sèche, on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 16,2 g de produit brut attendu que l'on purifie par chromatographie en éluant
20 avec le mélange CH₂Cl₂/Acétone 85/15. On obtient 9,34 g de produit pur attendu.

Rf (CH₂Cl₂/Acétone 85/15) : 0,3

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,56 (s) CH₃ en 18
25 3,24 (dt) H équatorial
3,65 (t) CH₂-OH
4,42 (d) H11
~7,09 H aromatiques

Stade B : formation du mésylate

30 4-chloro-11 β -[4-[3-[(méthylsulfonyl)oxy]propyl] phényl]-estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 9,34 g de l'alcool préparé au stade A dans 90 ml de CH₂Cl₂, sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute 3,86 ml de TEA et 1,82 ml de chlorure de
35 méthane sulfonyle en solution dans 5 ml de CH₂Cl₂ en maintenant la température à 0-5°C et agite 30 mn à cette température. Après lavage, séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 11 g de produit brut attendu.

Rf (CH₂Cl₂/Acétone 85/15) : 0,3

RMN (CDCl₃) 250MHz

0,56 (s)	CH ₃ en 18
3,00 (s)	OSO ₂ CH ₃
5 3,26 (dt)	H équatorial
4,22 (t)	CH ₂ -OSO ₂ CH ₃
4,42 (dl)	H11
-7,10	H aromatiques

Stade C : Aromatisation du cycle A

10 4-chloro-3-hydroxy-11β-[4-[3-[(méthanesulfonyl)oxy] propyl]-phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

a) Aromatisation

A une solution de 10,37 g de la diènone préparée au stade précédent dans 100 ml de CH₂Cl₂, sous atmosphère inerte et à
15 température ambiante, on ajoute, en refroidissant au bain de glace, 10 ml d'anhydride acétique et 2 ml de bromure d'acé-
tyle et agite 6 heures à température ambiante.

b) Saponification

On évapore sous pression réduite, ajoute 50 ml de THF et
20 ajoute, en refroidissant au bain de glace, 50 ml de méthanol puis 70 ml de soude 2N. On agite pendant 45 mn, acidifie avec 70 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée puis évapore sous pression réduite jusqu'à
25 obtention de 11,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange cyclohexane/AcOEt 9/1. On obtient 6 g de produit attendu (Rf=0,27) et 768 mg d'un produit secondaire (dérivé 4-chloro-1,3,5(10),9(11) tétraènone ne comportant pas d'hydroxy en 3 (Rf=0,39)).

Rf (CH₂Cl₂/AcOEt 9/1) : 0,27

30 RMN (CDCl₃) 250MHz

0,43 (s)	CH ₃ en 18
2,93 (s)	OSO ₂ CH ₃
4,02 (m)	H11
4,14	CH ₂ -OSO ₂ -
35 5,46 (s)	OH en 3
6,64	H2
6,81	H1
6,92	H aromatiques

Stade D : Introduction de l'amine

4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

A une solution de 1,5 g du mésylate préparé au stade précédent dans 15 ml de THF, sous atmosphère inerte et à température ambiante, on ajoute, 2,96 ml de pipéridine, porte au reflux pendant 3 h revient à la température ambiante, ajoute de l'acétate d'éthyle, lave au bicarbonate de sodium, à l'eau salée puis évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 1,66 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5. On obtient 1,2 g de produit attendu.

R_f (CH₂Cl₂/AcOEt/NH₄OH 90/10/0,5) : 0,27

RMN (CDCl₃) 300MHz

15	0,43 (s)	CH ₃ en 18
	1,62	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	2,46	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	4,01 (t1)	H11
	6,61 (d)	H2
20	6,79 (d)	H1
	-6,89	H aromatiques

EXEMPLE 5 : 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On opère comme à l'exemple 4 stade D mais à partir de 517 mg du mésylate (exemple 4 stade C) et 0,84 ml de pyrrolidine.

On obtient 510 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1. On obtient 380 mg de produit attendu.

R_f (CH₂Cl₂/AcOEt/NH₄OH 90/10/1) : 0,3

30 RMN (CDCl₃) 300MHz

	0,42 (s)	CH ₃ en 18
	1,75	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	2,46	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	4,02 (s1)	H11
35	6,56 (d)	H2
	6,79 (d)	H1
	6,89 (AA'BB')	H aromatique

EXEMPLE 6 : 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(diéthylamino)

propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one

On opère comme à l'exemple 4 stade D mais à partir de 517 mg du mésylate (exemple 4 stade c) et 1 ml de diéthylamine.

On obtient 500 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1. On obtient 385 mg de produit attendu.

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1) : 0,31

RMN (CDCl_3) 300MHz

	0,42 (s)	CH_3 en 18
10	0,95	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
	2,49	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
	4,02 (t)	H11
	6,59 (d)	H2
	6,80 (d)	H1
15	6,90 (AA'BB')	H aromatiques

EXEMPLE 7 : 11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

A une solution de 310 mg du produit obtenu à l'exemple 2 dans 3 ml de méthanol, on ajoute à 0-5°C, 54 mg de borohydrure de sodium à 97 %, agite 1 heure à cette température, ajoute de l'eau salée, extrait, lave, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 320 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1. On obtient 217 mg de produit pur attendu.

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) : 0,23

RMN (CDCl_3) 300MHz

	0,33 (s)	CH_3 en 18
	1,76	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ du cycle
30	2,52	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ du cycle
	3,69 (dd)	H17
	3,96 (t1)	H11
	6,27 (dd)	H2
	6,47 (d)	H4
35	6,76 (d)	H1
	~6,83 et ~6,98	H aromatiques

EXEMPLE 8 : 11 β -[4-(3-diméthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On opère comme à l'exemple 7 (réduction avec le borohydrure de sodium) mais à partir du produit obtenu à l'exemple 3.

Rf AcOEt/iPrOH/NH₄OH 70/30/1 : 0,17

RMN (CDCl₃ + 1 goutte de C₅D₅N) 300MHz

5	0,32 (s)	CH ₃ en 18
	2,18 (s)	N-CH ₃
	3,67	H17
	3,95	H11
	6,46 (dd)	H2
10	6,64 (d)	H4
	6,81 (d)	H1
	~6,88~7,00	H aromatiques

EXEMPLE 9 : 11 β -[4-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

15 On opère comme à l'exemple 7 (réduction avec le borohydrure de sodium) mais à partir du produit obtenu à l'exemple 1.

Rf acétate d'éthyle/TEA 90/10 : 0,30

RMN (CDCl₃) 300MHz

	0,33 (s)	CH ₃ en 18
20	2,1 à 2,5	N-CH ₂ , Ph-CH ₂
	3,70 (dd)	H17
	3,96 (tl)	H11
	6,32 (dd)	H2
	6,47 (d)	H4
25	6,78 (d)	H1
	~6,82~6,98	H aromatiques

EXEMPLE 10 : 4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On opère comme à l'exemple 7 mais à partir de 257 mg de produit obtenu à l'exemple 5 et 42 mg de borohydrure de sodium à 97 %. On obtient 221 mg de produit brut que l'on purifie par cristallisation pour obtenir 154 mg de produit pur attendu.

Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) : 0,15

35 RMN (CDCl₃) 300MHz

	0,33 (s)	CH ₃ en 18
	1,73 (m)	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
	~2,37 ; ~2,50	N-CH ₂ et Ph-CH ₂ de la chaîne

2,43 (m)	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
3,71 (dd)	H17
3,93 (t)	H11
6,58 (d)	H2
5 6,76 (d)	H1
6,91	H aromatiques

EXEMPLE 11 : 4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On opère comme à l'exemple 7 mais à partir de 305 mg de
 10 produit obtenu à l'exemple 4 et 48 mg de borohydrure de sodium à 97 %. On obtient 275 mg de produit brut que l'on purifie par cristallisation dans l'acétone pour obtenir 170 mg de produit pur attendu.

F= 128°C

15 Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) : 0,25

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,30 (s)	CH ₃ en 18
1,55 (m)	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
2,23 ; 2,41	N-CH ₂ et Ph-CH ₂ de la chaîne
20 2,36 (m)	N-CH ₂ -CH ₂ du cycle
3,68 (dd)	H17
3,95 (t)	H11
6,58 (d)	H2
6,79 (d)	H1
25 6,88	H aromatiques

EXEMPLE 12 : 4-chloro-11 β -[4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On opère comme à l'exemple 7 mais à partir de 262 mg de pro-
 30 duit obtenu à l'exemple 5 et 42 mg de borohydrure de sodium à 97 %. On obtient 231 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie pour obtenir 223 mg de produit pur attendu.

Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) : 0,18

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,30 (s)	CH ₃ en 18
35 0,95 (t)	N-CH ₂ -CH ₃
2,49 (q)	N-CH ₂ -CH ₃
3,69 (t)	H17
3,95 (t)	H11

6,57 (d) H2
 6,78 (d) H1
 6,91 H aromatiques

EXEMPLE 13 : 17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On chauffe pendant 2 heures sous pression réduite 1,2 g de chlorure de cérium heptahydrate (CeCl₃·7H₂O) finement broyé, ramène à température ambiante sous gaz inerte, ajoute 12 ml de THF agite 2 heures à température ambiante puis ajoute à -68°C 1,9 ml d'une solution étherée de méthyllithium. Après avoir agité pendant 30 mn à -72°C on ajoute 300 mg du produit de l'exemple 1 en solution dans 3 ml de THF, laisse la température évoluer à température ambiante, filtre, lave, sèche et évapore sous pression réduite pour obtenir 325 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5.

Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5) : 0,25

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,45(s) CH₃ en 18
 1,29 CH₃ en 17
 4,00 (t1) H11
 6,35 (dd) H2
 6,49 (d) H4
 6,79 (d) H1
 ~6,81 et ~6,98 H aromatiques

EXEMPLE 14 : 4-chloro-17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

On opère comme à l'exemple 13 mais à partir de 300 mg du produit préparé à l'exemple 4 et 12 ml d'une solution étherée de méthyllithium. On obtient 312 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1 pour obtenir 275 mg de produit pur attendu

Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) : 0,25

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,45 (s) CH₃ en 18
 1,29 (s) CH₃ en 17
 1,56 (m) N-CH₂-CH₂- (cycle)

2,34 (m)	N-CH ₂ -CH ₂ - (cycle)
2,26 (m) et 2,46 (t)	CH ₂ -N et CH ₂ -Ph (chaîne)
3,99 (tl)	H11
6,59 (d, J=8,5Hz)	H2
5 6,8 (d)	H1
~6,87	H aromatiques

EXEMPLE 15 : 11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-17 α -(trifluorométhyl)-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

- 1) Préparation du dérivé 17 β -triméthylsilyloxy, 17 α -
 10 trifluorométhyle.
 On sèche pendant 2 heures à 120°C, 83 mg de fluorure de tétraméthylammonium tétrahydraté, ramène à température ambiante sous gaz inerte et ajoute 236 mg du produit de l'exemple 1, 3 ml de THF, et 0,3 ml de triméthyl
 15 (trifluorométhyl) silane (CF₃SiMe₃) en maintenant la température à 0-5°C. On laisse la température évoluer à 10°C et agite 2 heures 30 à 0-5°C, puis on verse dans l'eau salée, extrait, lave, sèche et évapore sous pression réduite pour obtenir 340 mg de produit brut.
 20 2) Déprotection de l'alcool.
 On ajoute à une solution de 340 mg du produit brut obtenu précédemment dans 4 ml de THF, sous atmosphère inerte et à température ambiante, 2 ml de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le THF, agite 2 heures à température
 25 ambiante, verse dans de l'eau, extrait, lave, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 530 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1 puis avec le mélange AcOEt/TEA 95/5. On obtient 96 mg de produit pur
 30 attendu.

Rf (AcOEt/TEA 95/5) : 0,25

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,50 (s)	CH ₃ en 18
4,03 (tl)	H11
35 6,36 (dd)	H2
6,52 (dd)	H4
6,78 (d)	H1
~6,85 et ~6,96	H aromatiques

EXEMPLE 16 : (17R) 11 β -[4-[3-(diméthylamino)propyl]phényl]-spiro-(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(5'H)-furan)-3-ol

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de diméthylamine et de 11 β -[4-(3-hydroxypropyl)phényl]-spiro-(estra-4,9-diène-5-17,2'(5'H)-furan)-3-one.

EXEMPLE 17 : (17R) 4',5'-dihydro-11 β -[4-[3-(diméthylamino)propyl]phényl]-spiro-(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(3'H)-furan)-3-ol

La réduction s'effectue par hydrogénation avec du palladium à 10 % sur charbon du produit de l'exemple 16.

Rf (AcOEt/TEA 8/2) : 0,25

RMN (CDCl₃) 300MHz

0,46 (s)	CH ₃ en 18
2,20 (s)	N-CH ₃
15 3,76 (m)	H'3
3,98 (m)	H11
6,32 (dd)	H2
6,47 (d)	H4
6,78 (d)	H1
20 ~6,83~6,97	H aromatiques

Tests pharmacologiques

1 - Effet sur la prolifération de cellules mammaires

L'activité proliférative des molécules est étudiée comparativement à celle de l'oestradiol sur les cellules 25 mammaires humaines MCF-7 en culture.

Pour mettre en évidence un effet agoniste de l'oestradiol et/ou des molécules testées, le milieu de culture d'entretien des cellules (riche en facteurs de croissance et en stéroïdes) est remplacé par un milieu appauvri, entre 30 autres dépourvu de stéroïdes (DMEM supplémenté par 5 % de sérum déstéroïdé et sans rouge de phénol). Les cellules subissent ce sevrage deux jours avant le début de l'essai.

Après 7 jours de culture en présence des produits à étudier, la prolifération cellulaire est évaluée par dosage 35 du DNA. Dans chaque essai, l'effet de l'oestradiol à 10⁻¹⁰M (croissance cellulaire en présence d'oestradiol moins croissance cellulaire en présence du solvant) détermine le 100 % de l'activité agoniste. L'activité des molécules est

évaluée en comparaison à ce témoin interne. Les molécules induisant une croissance cellulaire identique à celle observée avec le solvant seul sont classées "inactives", celles induisant une croissance cellulaire inférieure à celle observée avec le solvant sont classées "inhibiteur".

	ACTIVITE
Estradiol	Agoniste
Exemple 12	Inhibiteur
10 Exemple 7	Inhibiteur
Exemple 9	Inhibiteur
Exemple 13	Inhibiteur
Exemple 11	Mixte

15 * Mixte : légère activité agoniste aux très faibles concentrations et activité inhibitrice aux concentrations plus fortes.

Conclusion :

Les produits testés ne sont pas agonistes de la croissance des cellules MCF-7, certains sont même inhibiteurs de celle-ci.

2 - Affinité au récepteur estrogène humain (REH)

Un extrait cytosolique de cellules SF9 contenant le récepteur oestrogène humain recombinant est obtenu par surexpression dans un système cellules d'insectes-Baculo-virus, selon la méthodologie générale décrite par N.R. WEBB et al. (Journal of Methods in Cell and Molecular Biology, (1990) vol 2 n° 4, 173-188) et dont l'application est décrite pour l'expression des récepteurs hormonaux humains, par exemple le récepteur glucocorticoïde humain (G. SRINIVASAN et al. Molecular Endocrinology (1990) vol 4 n° 2 209-216).

On utilise le kit BaculoGold Transfection Kit (PharMingen, référence 21000K) pour générer le baculovirus recombinant contenant le fragment d'ADNc décrit dans le vecteur d'expression HEGO par L. TORA et al. (The EMBO Journal (1989) vol 8 n° 7 1981-1986), comprenant la région codante pour le récepteur estrogène humain de type sauvage

avec une glycine en position 400.

Le virus recombinant ainsi obtenu est utilisé pour exprimer le récepteur progestogène dans les cellules d'insectes SF9 (ATCC CRL1711), selon la méthodologie connue 5 citée précédemment.

2 x 10⁷ cellules SF9 sont cultivées dans un flacon "Falcon" de 175 cm² dans le milieu TNM-FH "SIGMA" supplémenté avec 10 % de sérum de veau foetal (SVF) et avec 50 micro-grammes/ml de gentamycine. Après infection puis incubation à 10 27°C pendant 40 à 42 heures, les cellules sont lysées dans 1 ml de tampon de lyse (Tris 20 mM-HCl pH8, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM, Glycérol 20 %, KCl 400 mM) par un cycle de congélation-décongélation que l'on répète encore deux fois. Le surnageant, contenant le récepteur estrogène humain recombinant 15 est conservé dans l'azote liquide par dose de 0,5 ml.

Le surnageant est incubé à 0°C pendant 24 heures avec une concentration constante (T) d'oestradiol tritié en présence de concentrations croissantes soit d'estradiol froid (0-1000 x 10⁻⁹M), soit du produit froid à tester (0 - 25000 x 20 10⁻⁹M). La concentration d'estradiol tritié liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

3 - Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL)

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de 25 l'hormone tritiée liée 100xB/B₀ en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide ou en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation suivante :

30 $I_{50} = 100 (B_0/B_0 + B_{min}/B_0)/2 = 100 (1 + B_{min}/B_0)/2 = 50 (1 + B_{min}/B_0)$

B₀ = Concentration de l'hormone tritiée liée en l'absence de tout produit froid,

B = Concentration de l'hormone tritiée liée en présence d'une concentration X de produit froid,

35 B_{min} = Concentration de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide de référence (1000x10⁻⁹M) pour récepteur humain.

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

- 5 L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation :

$$ARL = 100 (CH) / (CX)$$

Les résultats obtenus sont les suivants :

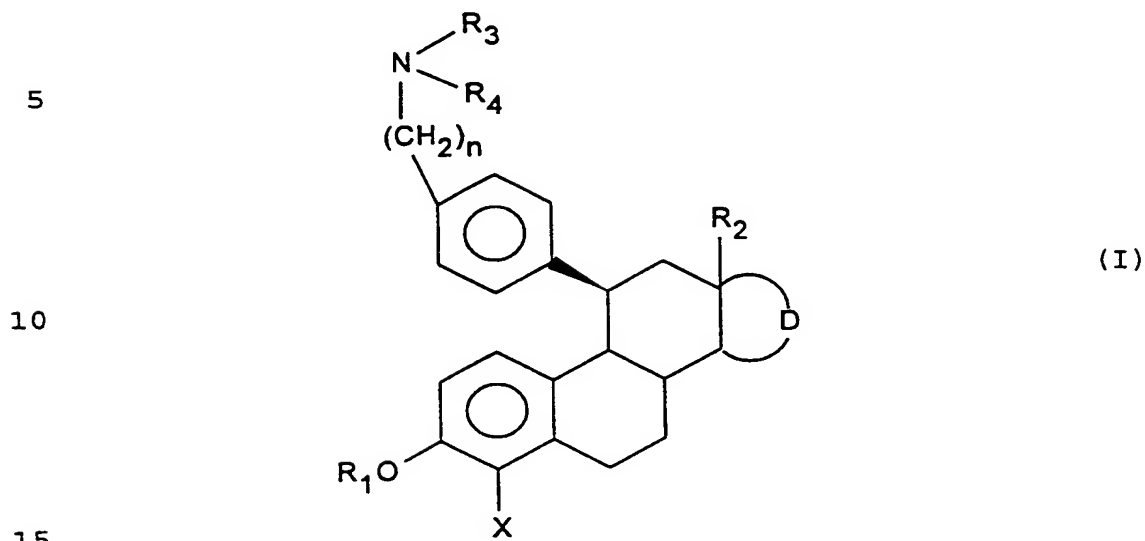
10	EXEMPLES	EH estradiol = 100 24 H
	12	28
	7	59
	9	28
	13	42
15	11	14

Conclusion :

Les produits testés présentent de bonnes affinités pour le récepteur estrogène humain.

REVENDICATIONS

1) Composés de formule générale (I) :



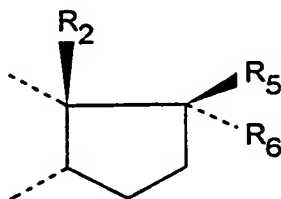
dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical $(CH_2)_m$ -Ar, (CO)-Ar, $(CH_2)_m$ -Alk ou (CO)-Alk,
- R_2 représente un radical dérivé d'un hydrocarbure, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- D représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation,
- X représente un atome d'halogène ou un atome d'hydrogène, n est égal à 3, 4 ou 5,
- soit R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement $(CH_2)_m$ -Ar, $(CH_2)_m$ -Het ou $(CH_2)_m$ -Alk,
- soit R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle mono ou polyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, de 3 à 15 chaînons renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, non substitué ou substitué,
- Ar représentant un groupement aryle carbocyclique renfermant

de 6 à 18 atomes de carbone, Het représentant un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, Alk 5 représentant un radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Ar, Het ou Alk pouvant être substitués ou non substitués, m représente 0, 1, 2 ou 3, ainsi que leurs sels d'addition avec 10 les bases ou les acides.

2) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle D représente le reste d'un cycle pentagonal de formule :

15

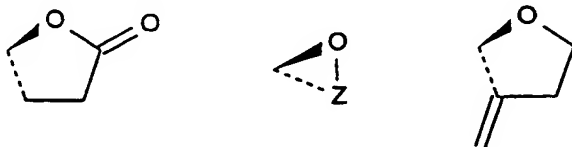


20 dans laquelle R_2 conserve la même signification qu'à la revendication 1,

soit R_5 représente un radical OH, $O-(CH_2)_m-Alk$, $O-(CO)-Alk$, $O-(CH_2)_m-Ar$, $O-(CO)-Ar$, $O-(CH_2)_m-Het$, $O-(CO)-Het$ et R_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou 25 alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué ou non substitué, m, Alk, Ar et Het étant tels que définis à la revendication 1,

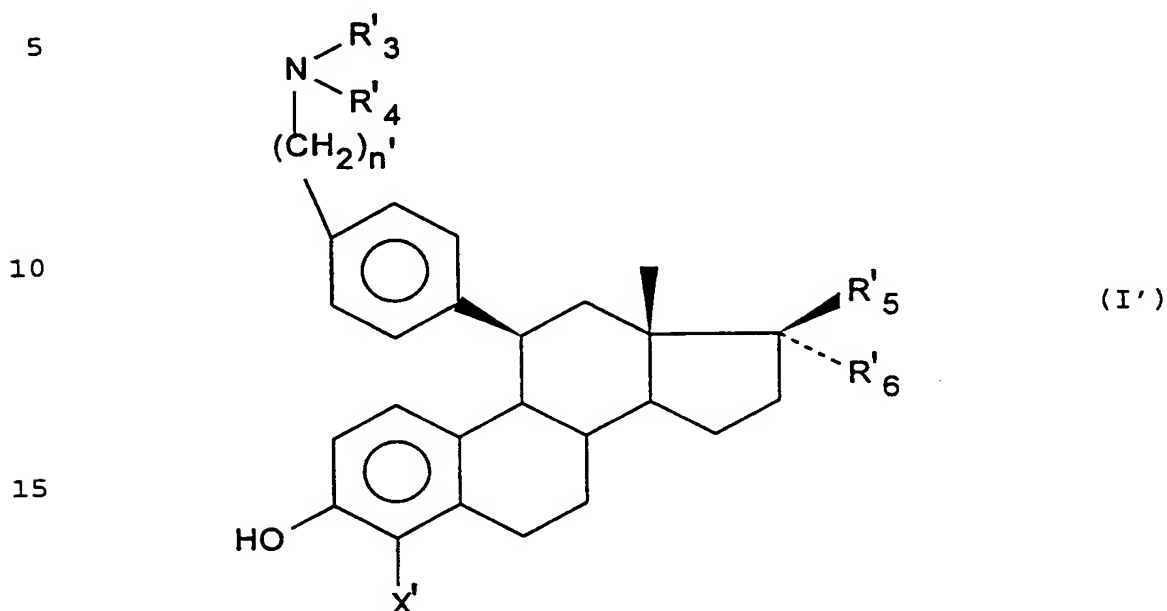
soit R_5 et R_6 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte l'un des cycles suivants :

30



35 dans lequel Z représente un groupement $-(CH_2)_1-$ ou $-CH=CH-(CH_2)_1-$, 1 étant un entier compris entre 1 et 4 et 1' étant un entier égal à 1 ou 2, soit R_5 et R_6 forment ensemble un groupement oxo,

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.
 3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, répondant à la formule générale (I') :



20 dans laquelle :

X' représente un atome de chlore, de brome ou d'hydrogène,
 n' est égal à 3,

soit R'3 et R'4 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone

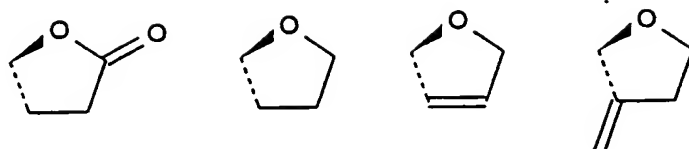
25 soit R'3 et R'4 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un reste mono ou polyclique saturé de 3 à 15 chaînons renfermant éventuellement un hétéroatome additionnel choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,

R'5 et R'6 ont la même signification que R5 et R6, selon la
 30 revendication 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases.

4) Composés de formule générale (I') telle que définie à la revendication 3, dans laquelle :

soit R'5 représente un radical OH et R'6 représente un atome
 35 d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué ou non substitué,
soit R'5 et R'6 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte l'un des cycles suivants :

42



5

soit R'₅ et R'₆ forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.

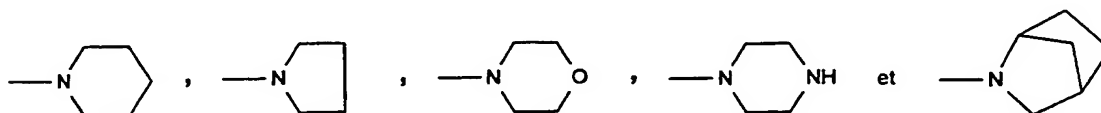
5) Composés de formule générale (I') telle que définie à la revendication 3 ou 4, dans laquelle :

10 X' représente un atome de chlore ou d'hydrogène,

soit R'₃ et R'₄ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

soit R'₃ et R'₄ forment ensemble avec l'atome d'azote les hétérocycles saturés suivants :

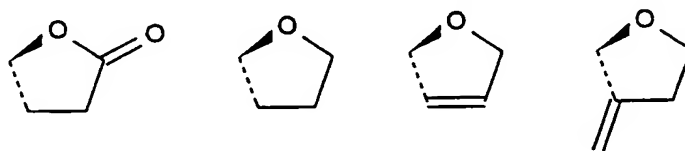
15



20 et soit R'₅ représente un radical OH et R'₆ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué ou non substitué,

soit R'₅ et R'₆ forment ensemble avec l'atome de carbone qui

25 les porte l'un des cycles suivants :



30

soit R'₅ et R'₆ forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases.

6) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle X est un

35 atome d'hydrogène.

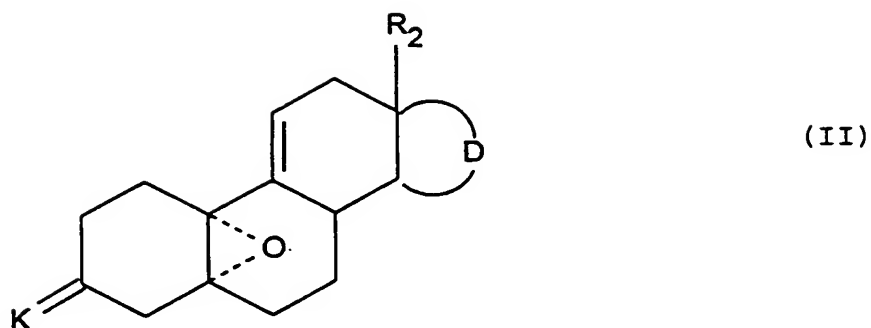
7) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle X est un atome de chlore.

- 8) Composés de formule (I) ou (I') telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dont les noms suivent :
- 3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
- 5 3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
- 3-hydroxy-11 β -[4-[3-diméthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
- 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
- 10 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
- 4-chloro-3-hydroxy-11 β -[4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one
- 15 11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11 β -[4-[3-diméthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- 11 β -[4-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- 20 4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- 4-chloro-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- 25 4-chloro-11 β -[4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- 17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 4-chloro-17 α -méthyl-11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 30 11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl)propyl]phényl]-17 α -(trifluorométhyl)-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol
- (17R) 11 β -[4-[3-(diméthylamino)propyl]phényl]-spiro-(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(5'H)-furan)-3-ol
- 35 (17R) 4',5'-dihydro-11 β -[4-[3-(diméthylamino)propyl]phényl]-spiro-(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(3'H)-furan)-3-ol.
- 9) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans lequel on soumet un

44

composé de formule (II) :

5

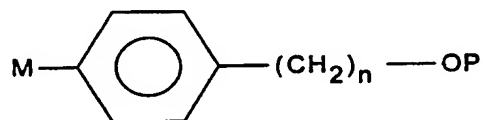


10

dans laquelle D et R_2 sont tels que définis à la revendication 1 et K représente un groupement protecteur de la fonction 3-céto, successivement aux réactions suivantes :

a) action d'un composé de formule (III) :

15

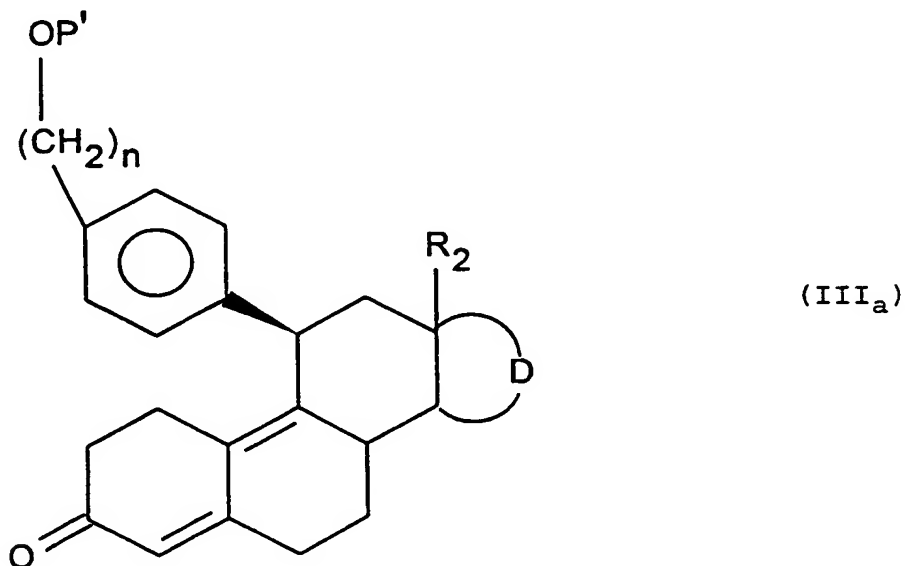


20 dans laquelle, M représente un dérivé métallique, P représente un groupement protecteur, de l'alcool et n est un entier égal à 3, 4 ou 5, puis le cas échéant déprotection d'une ou de plusieurs fonctions réactives protégées, afin d'obtenir un composé de formule (III_a) :

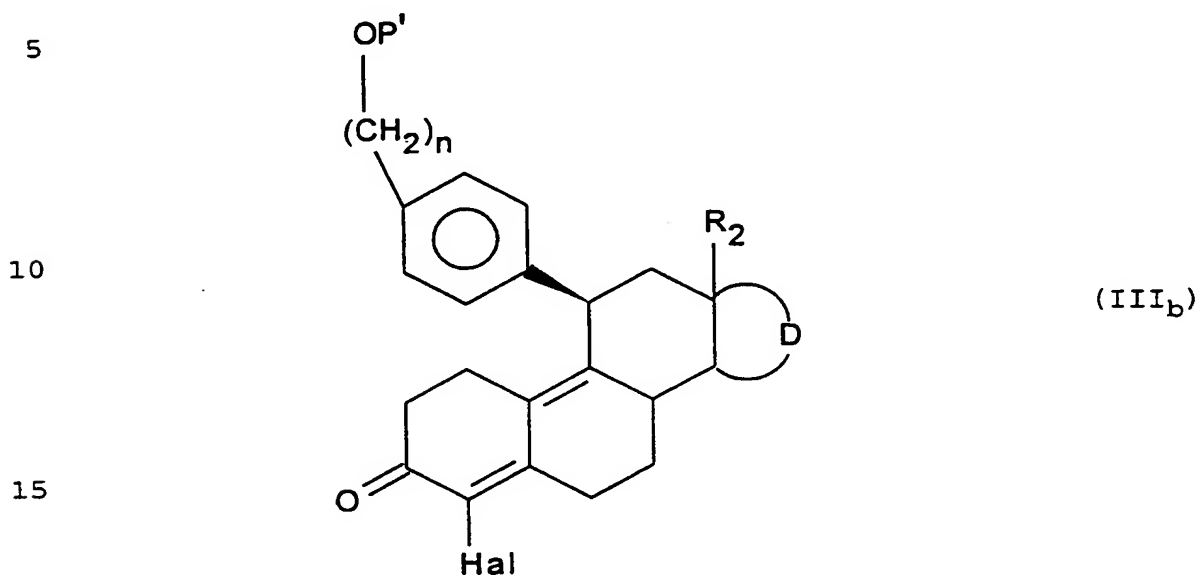
25

30

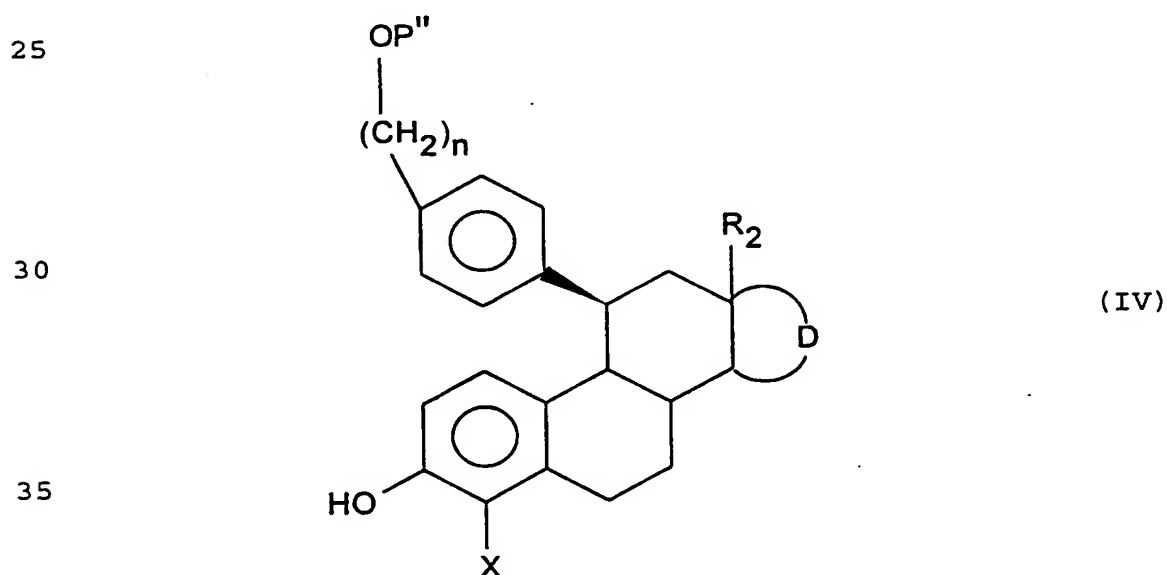
35



p' ayant les mêmes valeurs que P ainsi que hydrogène,
 b) action, le cas échéant, d'un réactif d'halogénéation, afin
 d'obtenir un composé de formule (III_b) :



Hal représentant un atome d'halogène,
 20 c) action d'un réactif d'aromatisation du cycle (A) sur les
 composés de formules (III_a) et (III_b), après avoir, le cas
 échéant, protégé et/ou activé la fonction OH, puis action
 d'une base pour obtenir le composé de formule (IV) :



P" ayant les mêmes valeurs que P' et pouvant représenter en outre un groupement activant,
 X étant tel que défini à la revendication 1,
 d) action d'une amine de formule (V) :

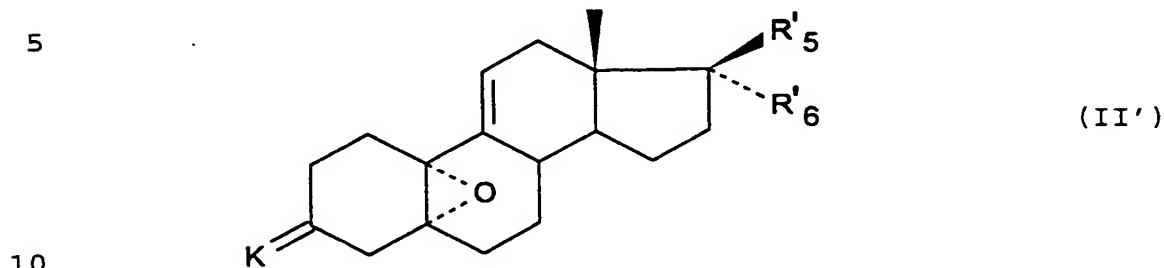
5



- 10 R₃ et R₄ étant tels que définis à la revendication 1, ce composé étant éventuellement sous forme de sel, afin d'obtenir certains des composés de formule (I), les composés de formules (III_a), (III_b), (IV) et (I) étant soumis si désiré ou si nécessaire, dans un ordre approprié, à l'une ou
- 15 plusieurs des réactions suivantes :
- protection/déprotection du ou des groupements OH,
 - alkylation/acylation du ou des groupements OH,
 - action d'un agent de réduction lorsque D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini à la revendication
- 20 2 et R₅ et R₆ forment ensemble un groupement oxo,
- action d'un organométallique ou de CF₃SiMe₃ sur les composés de formule (IV) ou (I) avec D représentant le reste d'un cycle pentagonal tel que défini à la revendication 2 et R₅ et R₆ forment ensemble un groupement oxo,
- 25 - action d'un agent de lactonisation sur les composés de formule (IV) ou (I) avec D représentant le reste d'un cycle pentagonal tel que défini à la revendication 2 et R₅ et R₆ formant ensemble un groupement oxo,
- action d'un agent de réduction de la double liaison, lors-
- 30 que D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que défini à la revendication 2 et R₅ et R₆ forment ensemble avec le carbone qui les porte, un groupement O-(CH₂)₁'-CH=CH-,
- action d'un agent de réduction de la double liaison, lorsque D représente le reste d'un cycle pentagonal tel que
- 35 défini à la revendication 2, et R₆ est un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- salification.
- 10) Procédé de préparation selon la revendication 9, des

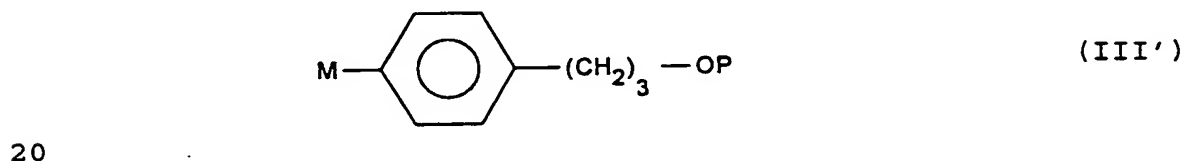
47

composés de formule générale (I') telle que définie à la revendication 3, dans lequel on soumet un composé de formule (II') :

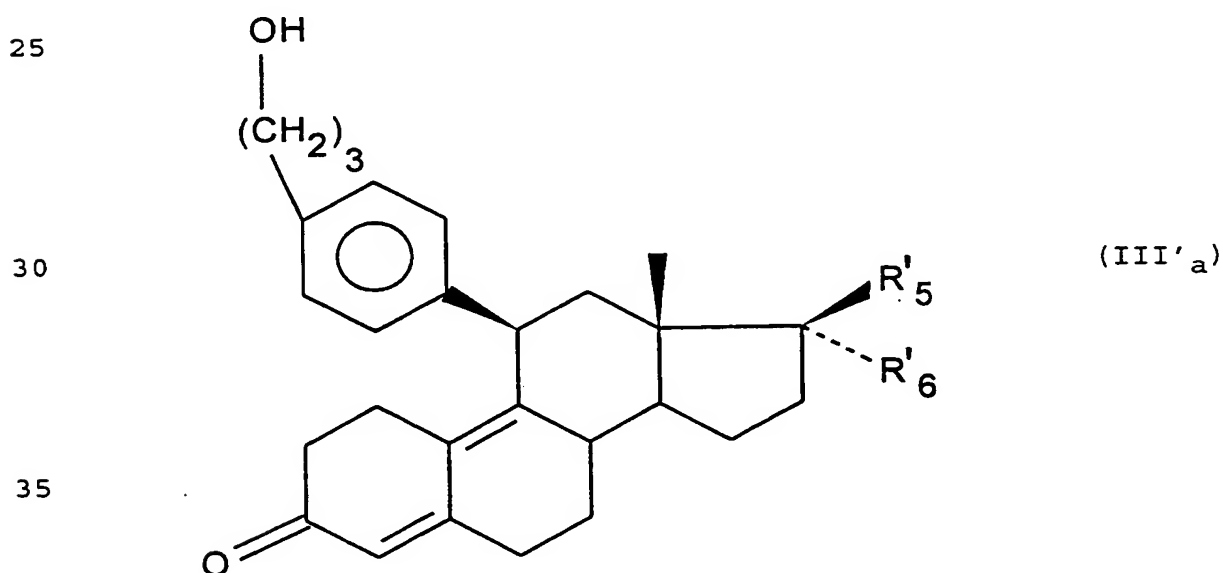


dans laquelle K, R'₅ et R'₆ sont tels que définis à la revendication 3, ou dans laquelle R'₅ est un radical CN et R'₆ est un hydroxyle protégé, successivement aux réactions 15 suivantes :

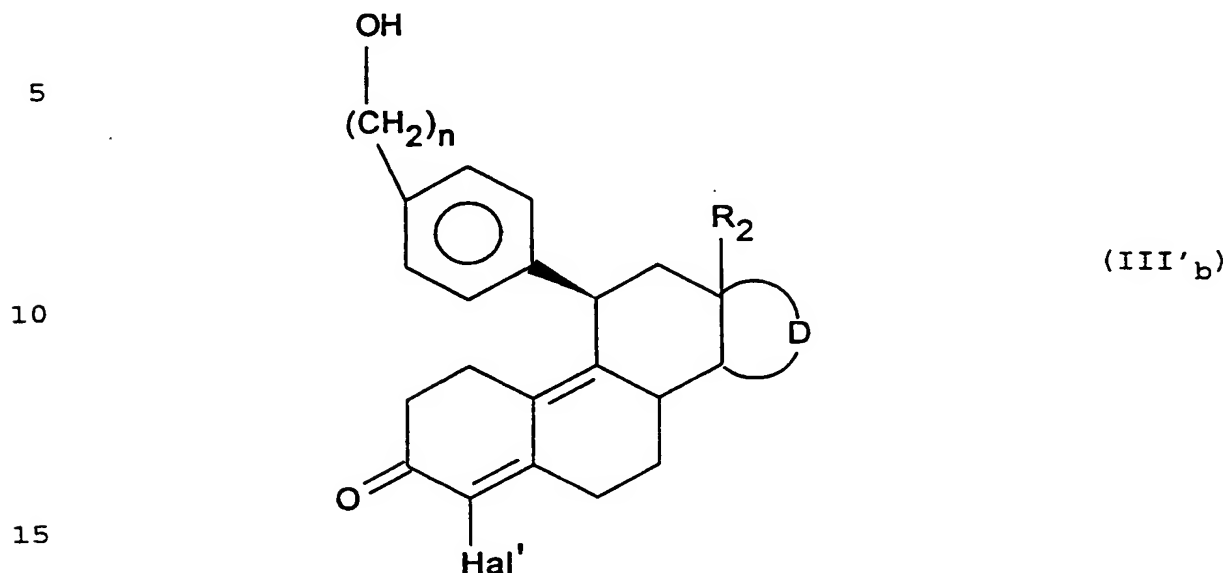
a) action d'un composé de formule (III') :



dans laquelle M et P sont tels que définis précédemment, puis déprotection d'une ou de plusieurs fonctions réactives protégées, afin d'obtenir un composé de formule (III'_a) :

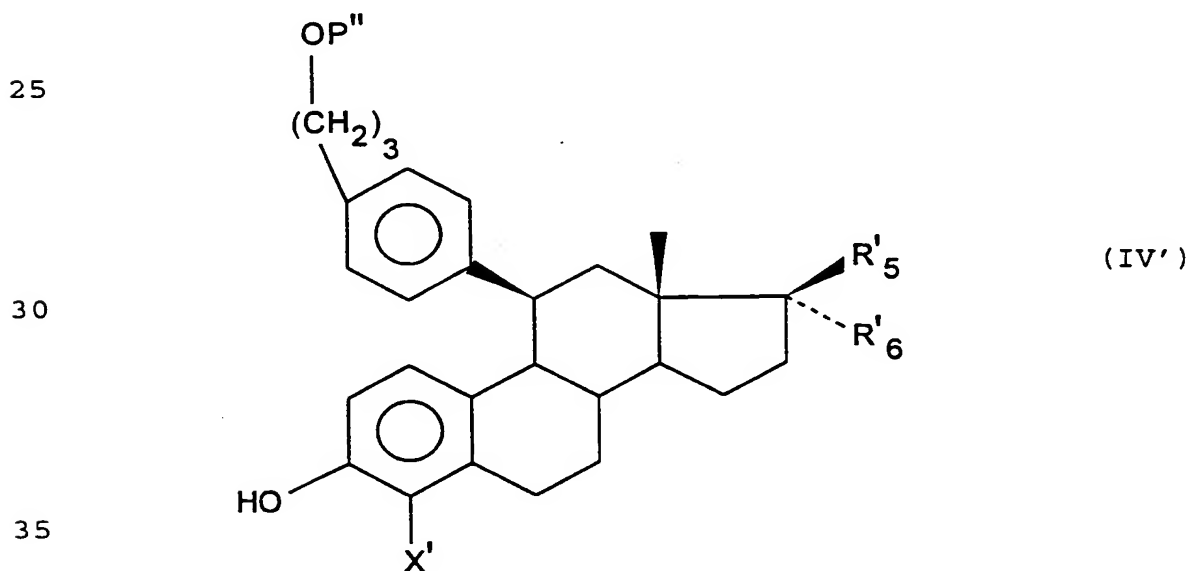


b) action, le cas échéant, d'un réactif d'halogénéation afin d'obtenir un composé de formule (III'_b) :

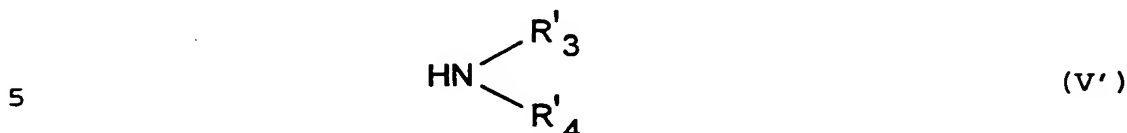


Hal' représentant un atome de chlore ou de brome,

c) activation de la fonction OH puis action d'un réactif d'aromatisation du cycle (A) sur les composés de formule (III_a) ou (III_b), puis action d'une base pour obtenir les composés de formule (IV') :



X' et P" étant tels que définis à la revendication 9,
d) action d'une amine de formule (V') :



R'₃ et R'₄ étant tels que définis précédemment afin d'obtenir certains des composés de formule (I'), les composés de
10 formules (III'_a), (III'_b), (IV') et (I') étant soumis, si désiré ou si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions suivantes :

- protection/déprotection du ou des groupements OH,
- alkylation/acylation du ou des groupements OH,
- 15 - action d'un agent de réduction lorsque R'₅ et R'₆ forment ensemble un groupement oxo,
- action d'un organométallique ou de CF₃SiMe₃ sur les composés de formule (IV') ou (I') avec R'₅ et R'₆ formant ensemble un groupement oxo,
- 20 - action d'un agent de lactonisation sur les composés de formule (IV') ou (I') avec R'₅ et R'₆ formant ensemble un groupement oxo,
- action d'un agent de réduction de la double liaison, lorsque R'₅ et R'₆ forment ensemble avec le carbone qui les
- 25 porte, un groupement O-(CH₂)₁, -CH=CH-,
- action d'un agent de réduction de la double liaison, lorsque R'₆ est un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone,
- salification.
- 30 11) A titre de médicaments les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.
- 12) A titre de médicaments les composés de formule (I) ou
- 35 (I') telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 7, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.
- 13) A titre de médicaments les composés tels que définis à la

revendication 8, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

14) Compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs des médicaments tels que définis à l'une quelconque des 5 revendications 11, 12 ou 13.

15) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules générales (III_a), (III_b), (III'_a), (III'_b), (IV) ou (IV') telles que définies à la revendication 9 ou 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/565 C07J43/00 A61K31/58 C07J31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 978 657 A (TEUTSCH JEAN-GEORGES ET AL) 18 December 1990 see column 161 - column 162; example 13 see column 49 - column 52 see column 55 - column 58 see column 79 - column 82 ----	1-15
Y	FR 2 640 977 A (ROUSSEL UCLAF) 29 June 1990 see page 25, line 19 - line 31; examples 4-7,10,11 see page 26, line 33 - line 38 ----	1-15
Y	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 August 1990 see page 12, line 16 - line 22; examples 28,41 -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 1999

Date of mailing of the international search report

12/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02437

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4978657	A	18-12-1990	FR 2497807 A	16-07-1982
			FR 2528434 A	16-12-1983
			AT 12239 T	15-04-1985
			AT 23167 T	15-11-1986
			AU 579211 B	17-11-1988
			AU 5123685 A	17-04-1986
			AU 550334 B	20-03-1986
			AU 7929682 A	15-07-1982
			BG 60768 B	29-02-1996
			CA 1193246 A	10-09-1985
			CA 1199907 C	28-01-1986
			DK 4082 A	10-07-1982
			EP 0057115 A	04-08-1982
			EP 0110434 A	13-06-1984
			FI 820042 A, B,	10-07-1982
			FR 2625505 A	07-07-1989
			IE 52595 B	23-12-1987
			JP 1608375 C	28-06-1991
			JP 2034958 B	07-08-1990
			JP 57168000 A	16-10-1982
			JP 1279897 A	10-11-1989
			JP 1777253 C	28-07-1993
			JP 4066879 B	26-10-1992
			LT 2618 R	25-04-1994
			MD 207 B	31-05-1995
			US 4386085 A	31-05-1983
			US 4447424 A	08-05-1984
			US 5043332 A	27-08-1991
			US 4519946 A	28-05-1985
			US 4634695 A	06-01-1987
			ZA 8200031 A	24-11-1982
			AT 23344 T	15-11-1986
			CA 1220780 A	21-04-1987
			EP 0097572 A	04-01-1984
			EP 0196707 A	08-10-1986
			FR 2640977 A	29-06-1990
			JP 1754189 C	23-04-1993
			JP 4043077 B	15-07-1992
			JP 59046299 A	15-03-1984
			US 4547493 A	15-10-1985
			US 4634696 A	06-01-1987
FR 2640977	A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
			AT 23344 T	15-11-1986
			CA 1220780 A	21-04-1987
			EP 0097572 A	04-01-1984
			EP 0196707 A	08-10-1986
			JP 1754189 C	23-04-1993
			JP 4043077 B	15-07-1992
			JP 59046299 A	15-03-1984
			US 5043332 A	27-08-1991
			US 4547493 A	15-10-1985
			US 4634696 A	06-01-1987
			US 4978657 A	18-12-1990
EP 0384842	A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
			AU 631853 B	10-12-1992
			AU 5007290 A	30-08-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. al Application No

PCT/FR 98/02437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0384842 A		CA 2010826 A	24-08-1990
		CN 1046166 A	17-10-1990
		DE 69005480 D	10-02-1994
		DE 69005480 T	19-05-1994
		DK 384842 T	28-03-1994
		ES 2062431 T	16-12-1994
		FR 2665901 A	21-02-1992
		HU 207341 B	29-03-1993
		IE 63483 B	03-05-1995
		JP 2268194 A	01-11-1990
		MX 19599 A	29-04-1994
		OA 9195 A	30-06-1992
		PL 162151 B	30-09-1993
		PT 93263 A,B	31-08-1990
		US 5707982 A	13-01-1998
		US 5149696 A	22-09-1992
		US 5290771 A	01-03-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den 3 Internationale No
PCT/FR 98/02437

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07J41/00 A61K31/565 C07J43/00 A61K31/58 C07J31/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07J A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 978 657 A (TEUTSCH JEAN-GEORGES ET AL) 18 décembre 1990 voir colonne 161 - colonne 162; exemple 13 voir colonne 49 - colonne 52 voir colonne 55 - colonne 58 voir colonne 79 - colonne 82 ---	1-15
Y	FR 2 640 977 A (ROUSSEL UCLAF) 29 juin 1990 voir page 25, ligne 19 - ligne 31; exemples 4-7,10,11 voir page 26, ligne 33 - ligne 38 ---	1-15
Y	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 août 1990 voir page 12, ligne 16 - ligne 22; exemples 28,41 -----	1-15
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 février 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 12/02/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Watchorn, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Derr. Internationale No

PCT/FR 98/02437

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4978657 A	18-12-1990	FR 2497807 A	16-07-1982
		FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 12239 T	15-04-1985
		AT 23167 T	15-11-1986
		AU 579211 B	17-11-1988
		AU 5123685 A	17-04-1986
		AU 550334 B	20-03-1986
		AU 7929682 A	15-07-1982
		BG 60768 B	29-02-1996
		CA 1193246 A	10-09-1985
		CA 1199907 C	28-01-1986
		DK 4082 A	10-07-1982
		EP 0057115 A	04-08-1982
		EP 0110434 A	13-06-1984
		FI 820042 A, B,	10-07-1982
		FR 2625505 A	07-07-1989
		IE 52595 B	23-12-1987
		JP 1608375 C	28-06-1991
		JP 2034958 B	07-08-1990
		JP 57168000 A	16-10-1982
		JP 1279897 A	10-11-1989
		JP 1777253 C	28-07-1993
		JP 4066879 B	26-10-1992
		LT 2618 R	25-04-1994
		MD 207 B	31-05-1995
		US 4386085 A	31-05-1983
		US 4447424 A	08-05-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4519946 A	28-05-1985
		US 4634695 A	06-01-1987
		ZA 8200031 A	24-11-1982
		AT 23344 T	15-11-1986
		CA 1220780 A	21-04-1987
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		FR 2640977 A	29-06-1990
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4634696 A	06-01-1987
FR 2640977 A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 23344 T	15-11-1986
		CA 1220780 A	21-04-1987
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4978657 A	18-12-1990
EP 0384842 A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
		AU 631853 B	10-12-1992
		AU 5007290 A	30-08-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. : Internationale No

PCT/FR 98/02437

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0384842 A		CA 2010826 A	24-08-1990
		CN 1046166 A	17-10-1990
		DE 69005480 D	10-02-1994
		DE 69005480 T	19-05-1994
		DK 384842 T	28-03-1994
		ES 2062431 T	16-12-1994
		FR 2665901 A	21-02-1992
		HU 207341 B	29-03-1993
		IE 63483 B	03-05-1995
		JP 2268194 A	01-11-1990
		MX 19599 A	29-04-1994
		OA 9195 A	30-06-1992
		PL 162151 B	30-09-1993
		PT 93263 A,B	31-08-1990
		US 5707982 A	13-01-1998
		US 5149696 A	22-09-1992
		US 5290771 A	01-03-1994